



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

NEOPLASIAS MALIGNAS DA LÍNGUA: CARACTERIZAÇÃO E IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE NA MEDICINA DENTÁRIA

Trabalho submetido por

André Rodeia

Para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

setembro de 2016



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

NEOPLASIAS MALIGNAS DA LÍNGUA: CARACTERIZAÇÃO E IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE NA MEDICINA DENTÁRIA

Trabalho submetido por
André Rodeia
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Professor Doutor Carlos Zagalo
e coorientado por
Mestre Tanya Melancia

setembro de 2016

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente ao meu orientador, o Professor Doutor Carlos Zagalo, um génio aos meus olhos, uma inspiração e o responsável pelo meu fascínio pela patologia oral, pelo facto de ter confiado em mim para realizar este trabalho e toda a disponibilidade do seu valioso tempo que a ele dedicou.

À Mestre Tanya Melancia, pela inspiração e exemplo de trabalho, rigor, força, dedicação e determinação; por todo o precioso tempo que dedicou ao meu trabalho e pela disponibilidade, muitas vezes mesmo durante o horário clínico.

Ao Professor Doutor Luís Proença, pela prontidão e disponibilidade de ajuda para com o tratamento estatístico dos dados.

Aos meus pais por terem confiado em mim para uma jornada de cinco anos neste segundo curso superior que agora completo, onde tentei nunca falhar; por sempre me terem apoiado em tudo, mas acima de tudo por, conscientemente, terem abdicado de muito para eu ser quem sou hoje.

Ao Cristian Godoy Pereira, por todo o apoio que desde o início deu a este trabalho, mas, acima de tudo, por nunca me ter deixado desistir, alertando-me sempre para as dificuldades inerentes.

Ao Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil (IPOLFG), por ter possibilitado a realização deste projeto.

Ao ROR-Sul e ao Departamento de Informática e Gestão de Dados do IPOLFG, por toda a disponibilidade para ajudar em detalhes que me eram completamente desconhecidos.

Aos meus amigos, por serem o principal pilar da minha vida, por serem os responsáveis pela minha força e integridade, pelo apoio e amor incondicional.

RESUMO

Introdução: O carcinoma da língua (CL) é o cancro mais comum da cavidade oral e a sua incidência tem vindo a aumentar em Portugal e no mundo.

Objetivos: Caracterizar os doentes diagnosticados com CL no Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil (IPOLFG), através de um estudo descritivo e de relação de variáveis como idade, género, estadiamento, grau de diferenciação celular, tipo de cirurgia, tratamento coadjuvante e taxa de sobrevivência. Pretende-se ainda enfatizar a relevância do médico dentista no diagnóstico precoce e consequente prognóstico da doença.

Materiais e métodos: Trata-se de um estudo retrospectivo e comparativo de dois períodos temporais, efetuado no IPOLFG, onde se procedeu à análise estatística de 313 doentes diagnosticados com CL, entre os anos 2004/2005 e 2014/2015. Para tal, foi utilizado o *Software Package for Social Sciences* (SPSS) com o objetivo de caracterizar a amostra, correlacionar variáveis e efetuar curvas de sobrevivência.

Resultados: Apurou-se uma maior incidência de casos no género masculino e na faixa etária ≥ 65 anos, para ambos os períodos analisados. O tipo histológico mais frequente foi o carcinoma pavimento-celular e, à data do diagnóstico, a maior parte dos tumores encontrava-se no estadio IV. O número de casos de estadios precoces (I e II) aumentou e o número de estadios avançados (III e IV) diminuiu, quando comparados os períodos. A taxa de sobrevivência a 5 anos situa-se nos 39%, tendo-se confirmado a influência do estadio, realização de cirurgia e realização de radioterapia.

Conclusões: O cancro da língua continua a ser o mais frequente da cavidade oral e a sua frequência não diminuiu quando comparado com dados da última década. O estadio no diagnóstico continua a ser o mais elevado (IV), remetendo para a importante questão do diagnóstico precoce do cancro oral, onde o médico dentista assume um papel preponderante.

Palavras-chave: carcinoma da língua; diagnóstico precoce; carcinoma pavimento-celular oral

ABSTRACT

Introduction: Oral tongue carcinoma (OTC) is the most common malignancy of the oral cavity and its incidence has increased in Portugal and worldwide

Objectives: To characterize patients diagnosed with OTC at Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil (IPOLFG), through a descriptive study and ratio of bio-psycho-social variables such as age, gender, residence, TNM staging, grade of cellular differentiation, type of surgery, adjuvant treatment, recurrence and survival rate. It also aims to emphasize the importance of the dentist in early diagnosis and subsequent prognosis of such tumors.

Materials and Methods: This is a retrospective and comparative study of two periods, carried out at IPOLFG, where were performed the statistical analysis of 313 patients diagnosed with OTC in the years of 2004/2005 and 2014/2015. For this, we used the Software Package for Social Sciences Software (SPSS), to characterize the sample, correlate variables and make survival curves.

Results: It was found a higher incidence of cases in males and aged ≥ 65 years, for both periods. For the same periods, the most common histological type was squamous cell carcinoma and, at the time of diagnosis, most of the tumor was at stage IV. The number of early stages (I and II) had increase and the number of advanced stages (III and IV) decreased when compared 2004/2005 with 2014/2015. The survival rate calculated to five years stands at 39%, having confirmed the influence of the stage, surgery and radiotherapy upon survival.

Conclusions: Tongue cancer remains the most common cancer of the oral cavity and frequency did not decrease when comparing the last decade. The stage they are diagnosed is still the highest (IV), referring to the importance of early diagnosis of oral cancer, where the dentist takes a leading role in prevention.

Key-words: oral tongue carcinoma; early diagnosis: oral squamous-cell carcinoma

ÍNDICE GERAL

I. INTRODUÇÃO	9
1. Biologia do cancro.....	12
2. Anatomia e relações anatómicas.....	13
3. Fatores de risco.....	15
4. Diagnóstico.....	17
4.1. Lesões pré-malignas	17
4.2. Exame do doente e diagnóstico	17
4.3. Apresentação clínica	22
4.4. Imagiologia	23
4.5. Diagnóstico diferencial	23
4.6. Estadiamento.....	23
5. Cancerização em campo e recidiva	28
6. Tratamento.....	29
7. Prognóstico	31
8. A abordagem do pescoço.....	35
9. Diagnóstico precoce e Prevenção	37
9.1. Programa de Intervenção Precoce no Cancro Oral	42
10. Objetivos e hipóteses experimentais.....	45
II. MATERIAIS E MÉTODOS	47
III. RESULTADOS	49
IV. DISCUSSÃO.....	59
V. CONCLUSÕES	65
BIBLIOGRAFIA	67
ANEXOS	

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Ciclo Celular.....	10
Figura 2. Corte frontal dos músculos da língua.....	12
Figura 3. Localização dos níveis dos nódulos linfáticos do pescoço.....	18
Figura 4. Comparação do mesmo volume tumoral, recorrendo ao estadiamento TNM e ao “novo” estadiamento proposto com inclusão da espessura tumoral.....	25
Figura 5. Incidência de metástases em gânglios linfáticos e sobrevivência em função da espessura do tumor primário da língua.....	26
Figura 6. O fenómeno da cancerização em campo e recidiva.....	27
Figura 7. Os componentes do diagnóstico tardio.....	36
Figura 8. Fatores de influência no atraso do tratamento.....	37
Figura 9. Sintomas referidos que levam ao diagnóstico do cancro oral.....	39
Figura 10. Percentagem de casos diagnosticados em função do estadio clínico.....	49
Figura 11. Percentagem de casos diagnosticados em função do estadio patológico....	50
Figura 12. Distribuição de doentes que realizaram radioterapia coadjuvante em função do estadio tumoral (2004/2005).....	51
Figura 13. Distribuição de doentes que realizaram radioterapia coadjuvante em função do estadio tumoral (2014/2015).....	51
Figura 14. Distribuição de doentes que realizaram quimioterapia coadjuvante em função do estadio tumoral (2004/2005).....	52
Figura 15. Distribuição de doentes que realizaram quimioterapia coadjuvante em função do estadio tumoral (2014/2015).....	52
Figura 16. Variação de casos do género masculino e feminino para ambos os períodos.....	53
Figura 17. Curva de sobrevivência até à data atual (doentes diagnosticados em 2004/2005).....	54
Figura 18. Curva de sobrevivência até junho de 2016 (doentes diagnosticados em 2014/2015).....	54
Figura 19. Curvas de sobrevivência em função do estadio tumoral (doentes diagnosticados em 2004/2005).....	55
Figura 20. Curvas de sobrevivência em função da realização ou não de radioterapia (doentes diagnosticados em 2004/2005).....	55
Figura 21. Curvas de sobrevivência em função da realização ou não de cirurgia (doentes diagnosticados em 2004/2005).....	56

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Lista de agentes carcinogénicos citados pela <i>International Agency for Research on Cancer, World Health Organization</i> , para o lábio e cavidade oral, onde se inclui a língua.....	14
Tabela 2. Estruturas anatómicas que definem os limites dos níveis e subníveis do pescoço.....	17
Tabela 3. O que procurar? Informação para o doente.....	20
Tabela 4. 7ª edição da classificação T para os tumores do lábio e cavidade oral, da AJCC.....	22
Tabela 5. 7ª edição da classificação N para os tumores do lábio e cavidade oral, da AJCC.....	23
Tabela 6. 7ª edição da classificação M para os tumores do lábio e cavidade oral, da AJCC.....	23
Tabela 7. Estadio anatómico/grupos de prognóstico.....	24
Tabela 8. Parâmetros clínicos da ficha de avaliação do prognóstico.....	31
Tabela 9. Parâmetros patológicos da ficha de avaliação do prognóstico.....	32, 33
Tabela 10. Fatores de risco para invasão ganglionar no cancro oral.....	35
Tabela 11. Distribuição do número de cheques diagnóstico e número de cheques biópsia em função da emissão ou utilização em 2014 e 2015.....	41
Tabela 12. Distribuição por ARS dos resultados de biópsias positivas.....	42
Tabela 13. Distribuição por ARS dos resultados de biópsia “potencialmente malignos”.....	42
Tabela 14. Caracterização clínica da amostra por género, faixa etária, localização do tumor, tipo histológico, estadio clínico e estadio patológico.....	48
Tabela 15. Caracterização patológica da amostra, por fatores relacionados com o tumor: grau de diferenciação celular, tipo de cirurgia realizada, tratamento coadjuvante e mortalidade.....	49
Tabela 16. Distribuição do tipo de tratamento realizado.....	50

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AJCC: American Joint Committee on Cancer

ARS: Administração Regional de Saúde

CL: Carcinoma da língua

DNA: Ácido desoxirribonucleico

EGC: Esvaziamento ganglionar cervical

HPV: Vírus do papiloma humano

ICD: International Classification of Diseases

IPO: Instituto Português de Oncologia

IPOLFG: Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil

ISCSEM: Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz

PIPCO: Programa de Intervenção Precoce no Cancro Oral

ROR-Sul: Registo Oncológico Nacional – Sul

SISO: Sistema de Informação para a Saúde Oral

SPSS: Software Package for Social Sciences

TAC: Tomografia axial computadorizada

I. INTRODUÇÃO

A língua continua a ser o local mais frequente no que diz respeito aos carcinomas da cavidade oral, sendo o carcinoma pavimento-celular o tipo histológico mais comum (Bello, Soini, & Salo, 2010a; Fang, Shi, Liu, & Sun, 2014; Hussain et al., 2016; Krishnatreya et al., 2015; Mantsopoulos et al., 2014; Moore, Johnson, Pierce, & Wilson, 2000; Papageorge, 2007; Rao, Mejia, Roberts-Thomson, & Logan, 2013; Sutandyo, Ramli, Sari, & Soeis, 2014). O cancro da língua representa cerca de 25% a 50% de todos os casos de carcinoma pavimento-celular oral diagnosticados anualmente (Albuquerque, López-lópez, Marí-roig, Jané-salas, Roselló-llabrés, et al., 2011; Bektas-kayhan et al., 2014; Bello et al., 2010a; Papageorge, 2007) e é considerado o mais agressivo (A. Almangush et al., 2015).

As zonas mais comumente afetadas são os bordos laterais e os 2/3 anteriores da língua (Albuquerque, López-lópez, Jané-salas, Rosa-santos, & Ibrahim, 2012; Chi, Day, & Neville, 2015).

Os fatores de risco *major* incluem o consumo de tabaco e álcool, bem como a infeção com o vírus do papiloma humano (HPV), nomeadamente os seus subtipos considerados de alto risco (16 e 18) (Albuquerque, López-lópez, Marí-roig, Jané-salas, Roselló-llabrés, et al., 2011; Bektas-kayhan et al., 2014; Bello, Soini, & Salo, 2010b; Krishnatreya et al., 2015; Li, Koch, Fakhry, & Gourin, 2013; Luís S. Monteiro, Antunes, Bento, & Warnakulasuriya, 2013; Sebastian, Babu, Prathibha, Hariharan, & Pillai, 2014; Sutandyo et al., 2014).

Vários estudos indicam existir maior prevalência após a quinta década de vida e em indivíduos do sexo masculino (Albuquerque, López-lópez, Marí-roig, Jané-salas, Chimenos-küstner, et al., 2011; Alhadi Almangush et al., 2015; Bektas-kayhan et al., 2014; Fang et al., 2014; Krishnatreya et al., 2015; Sutandyo et al., 2014), ainda que recentemente se tenha assistido ao aumento da mesma nos jovens (Albuquerque, López-lópez, Marí-roig, Jané-salas, Chimenos-küstner, et al., 2011; Alhadi Almangush et al., 2015; Bektas-kayhan et al., 2014; Fang et al., 2014; Li et al., 2013).

A incidência do carcinoma da língua varia em todo o mundo, refletindo a frequência dos diferentes fatores de risco associados ao mesmo (Luís S. Monteiro et al., 2013). De acordo com os mais recentes dados da GLOBOCAN (Ferlay et al., 2012), um projeto da *International Agency for Research on Cancer*, que visa providenciar estimativas para a incidência, mortalidade e prevalência da grande maioria dos cancros em 184 países, sabe-se que, em Portugal e no ano de 2012, a incidência estimada para o cancro do lábio e

cavidade oral foi de 1294 novos casos em ambos os sexos, tendo sido o sétimo cancro mais comum nos homens, com 967 novos casos no mesmo período. Além disto, sabe-se também que, no mesmo ano, Portugal foi o segundo país da Europa com a mais alta incidência de cancro do lábio e cavidade oral em homens, sendo que a tendência do seu aumento tem sido verificada ao longo da última década (Ferlay et al., 2012; Luís Silva Monteiro et al., 2015).

A cirurgia continua a ser o tratamento de eleição, ainda que, em estádios I e II, a literatura permaneça dividida entre o esvaziamento ganglionar cervical e a simples vigilância destas mesmas cadeias linfáticas (Hussain et al., 2016). Quanto à terapia adjuvante, isto é, radioterapia e quimioterapia ou a combinação de ambas, as suas indicações têm vindo a ser modificadas ao longo dos anos (Thiagarajan, Nair, Nair, & Cruz, 2014).

Numerosos estudos têm sido realizados, no sentido de encontrar parâmetros mais fidedignos para a avaliação do prognóstico dos tumores da cavidade oral, nomeadamente a profundidade de invasão tumoral (o estadiamento TNM é apontado como desvantajoso por não avaliar a terceira dimensão – a espessura do tumor), a invasão perineural e o baixo grau de diferenciação celular (Almangush et al., 2014; Alhadi Almangush et al., 2015; Thiagarajan et al., 2014). No entanto, é certo que, quando comparado com outros locais da cavidade oral, o carcinoma da língua apresenta pior prognóstico (Hussain et al., 2016; Sutandyo et al., 2014).

O estadiamento tumoral aquando do diagnóstico e as metástases linfáticas no pescoço são os fatores mais importantes que influem no prognóstico da doença (Bektas-kayhan et al., 2014; Hussain et al., 2016).

Infelizmente, quase metade dos casos de cancros da língua são diagnosticados em estádios avançados, onde a sobrevivência a 5 anos ronda os 20-50% (Bektas-kayhan et al., 2014; Hussain et al., 2016). A deteção destes em estádios precoces, não garante a certeza de um bom prognóstico, sugerindo a literatura que 20-40% destes apresentam metástases ocultas, além de exibirem um comportamento, por natureza, altamente agressivo (Almangush et al., 2015; Almangush et al., 2014).

Em Portugal, mais de metade dos cancros são diagnosticados em estádios avançados, dois terços dos mesmos com metastases regionais. A falta de conhecimentos sobre a etiologia, sinais e sintomas do cancro oral está diretamente relacionada com o diagnóstico tardio dos mesmos (Luís Silva Monteiro et al., 2015).

É fácil perceber que a cavidade oral representa um local de fácil acesso e que pode ser examinado com o mínimo desconforto. A evidência sugere que o diagnóstico precoce do cancro oral leva a um tratamento menos complexo e a um melhor prognóstico e qualidade de vida (Hassona, Scully, Shahin, Maayta, & Sawair, 2015; Stefanuto, Doucet, & Robertson, 2014), sendo um factor de risco significativo da mortalidade do mesmo (Seoane & Novoa, 2015).

Existe, portanto, uma clara necessidade de melhorar os aspetos que envolvem diagnóstico precoce (Farah, Simanovic, & Dost, 2014), aumentando assim a esperança de vida dos doentes, bem como a qualidade de vida dos mesmos, estando demonstrado que doentes com tumores em estadios III/IV vêem a sua qualidade de vida significativamente reduzida em comparação com doentes em estadios I/II, nomeadamente no que concerne a aspetos tais como xerostomia, refeições sociais, deglutição, trismus, desfiguração, disfagia e disfunção mastigatória (Stefanuto et al., 2014).

Sendo o carcinoma pavimento-celular o subtipo histológico mais frequente no que diz respeito ao cancro oral, englobando mais de 90% dos casos (Montero, 2015; Omar, 2015; Taghavi & Yazdi, 2015), o trabalho irá centrar-se na abordagem do cancro oral, focando no carcinoma pavimento-celular da língua, em relação a factores de risco, diagnóstico, tratamento, recidiva e prognóstico. A base da língua é classificada, na literatura, como sendo parte da orofarínge, havendo, inclusivé, diferenças no que concerne à patogenia e tratamento deste cancro (Blyth et al., 2014; Krishnatreya et al., 2015), estando, por isso, excluída do âmbito deste estudo.

1. Biologia do cancro

O processo de replicação do DNA e divisão celular pode ser descrito como uma sequência de eventos coordenados que compõem o ciclo celular (Collins, Jacks, & Pavletich, 1997).

Em cada divisão celular, os cromossomas são replicados uma vez (fase S) para darem lugar a duas células-filhas idênticas (mitose ou fase M). Estes eventos são espaçados por intervalos onde acontece crescimento e reorganização celular (fases G1 e G2), parando o ciclo na fase G0 (Collins et al., 1997)

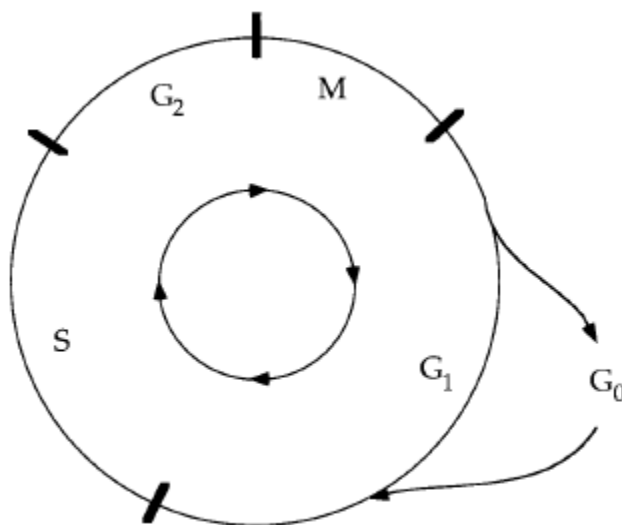


Figura 1. Ciclo Celular (Retirado de Collins et al., 1997)

Os *checkpoints* correspondem a paragens do ciclo celular, com o objetivo de confirmar que processos anteriores tenham sido bem sucedidos, nomeadamente a replicação de DNA, a mitose ou ainda dano de DNA, ativando genes supressores tumorais como o p53 (Collins et al., 1997; Kastan & Bartek, 2004), podendo impedir que células progridam indefinidamente (Bello et al., 2010b).

Mais de um milhão de alterações espontâneas de DNA acontecem numa célula, em condições normais. Além destas, certos fatores ambientais como a radiação ultravioleta (UV), substâncias químicas e radiação ionizante são também responsáveis por tais danos (Cha & Yim, 2013)..

A integridade cromossomal é constantemente monitorizada e preservada. De tal forma que, ainda antes de proceder à reparação do DNA, células com DNA danificado encarregam-se de parar a sua divisão celular, para que não seja transmitido à descendência

(Cha & Yim, 2013). No entanto, tais mecanismos não são perfeitos (Kastan & Bartek, 2004).

A diminuição na precisão da reparação do DNA poderá levar à acumulação de defeitos que, conseqüentemente, aumentam a suscetibilidade ao cancro (Cha & Yim, 2013).

Os mecanismos moleculares, pelos quais a maior parte dos cancros se forma, envolvem um longo processo, no qual se assiste a uma ativação de oncogenes e à inativação de genes supressores tumorais nos mesmos clones celulares (Papageorge, 2007). Pode ocorrer por mero acaso, mas mais frequentemente devido a um longo período de exposição a tabaco, álcool e infeção por HPV (Ganci, Sacconi, & Blandino, 2012).

Estas alterações genéticas geram concomitantes alterações fenotípicas nas células tumorais, permitindo-lhes contínuo crescimento e expansão. Diversos genes supressores tumorais têm sido apontados como inativos no carcinoma pavimento-celular, incluindo o gene p53. Quando este é alterado, por ação química, radiação ou vírus, a supressão tumoral é severamente reduzida, podendo culminar no início de uma divisão celular descontrolada. O p53 é expresso em baixos níveis nas células normais e sobre-expresso em muitos tumores. De facto, mais de metade de todos os tumores humanos possui uma mutação ou deleção no p53 (Papageorge, 2007; Theoret et al., 2008).

Tecidos ditos normais ou com aparência benigna (por exemplo, os que apresentam um mínimo grau de displasia) podem também abarcar alterações genéticas. Efectivamente, diversos estudos sugerem que as alterações genéticas que ocorrem precocemente nos tecidos nem sempre estão correlacionadas com alterações morfológicas observáveis (Forastiere, Koch, Trotti, & Sidransky, 2001).

2. Anatomia e relações anatómicas

A língua humana é um órgão muscular complexo, usado maioritariamente na digestão e fala, mas também no processo de respiração, sendo constituído sobretudo por distintos grupos de fibras musculares esqueléticas entrelaçadas (Kajee, Pelteret, & Reddy, 2013). A sua face dorsal, bordos, vértice e a parte mais anterior da sua face inferior, são revestidos por mucosa e encontram-se móveis na cavidade oral. A restante parte, que constitui a base da língua, recebe vasos e nervos, unindo-se ao osso hioide, mandíbula, palato duro e apófises estilóides, através de diversos músculos (Rouvière & Delmas, 2005).

A face superior ou dorso da língua está dividida em duas partes, uma anterior (oral) e uma posterior (faríngea), por um sulco em forma de “V” aberto para a frente. A porção anterior do dorso da língua está orientada superiormente e encontra-se recoberta por uma mucosa espessa, densa e muito aderente à musculatura subjacente. Esta mesma mucosa é, por sua vez, recoberta pelas papilas linguais: filiformes, fungiformes e circunvaladas (Netter, 2011; Rouvière & Delmas, 2005).

A porção posterior está localizada posteriormente aos arcos palatoglossos. É praticamente vertical e está orientada para a faringe, contendo uma superfície rugosa devido à presença das amígdalas linguais (Netter, 2011).

A face inferior está coberta por uma mucosa lisa, fina e laxa, e contempla o freio lingual (uma prega mucosa com inserção na gengiva e na face postero-inferior da língua, ligando a língua ao pavimento da cavidade oral). Além disso, destaca-se também a caruncula lingual, correspondente à abertura dos ductos das glândulas submandibulares, de cada lado do freio (Netter, 2011; Rouvière & Delmas, 2005).

A língua é composta por 17 músculos, todos pares, à exceção do músculo longitudinal superior, que é ímpar, sendo que a sua origem pode ser nos ossos próximos à língua, na própria língua ou nos músculos da faringe (Rouvière & Delmas, 2005).

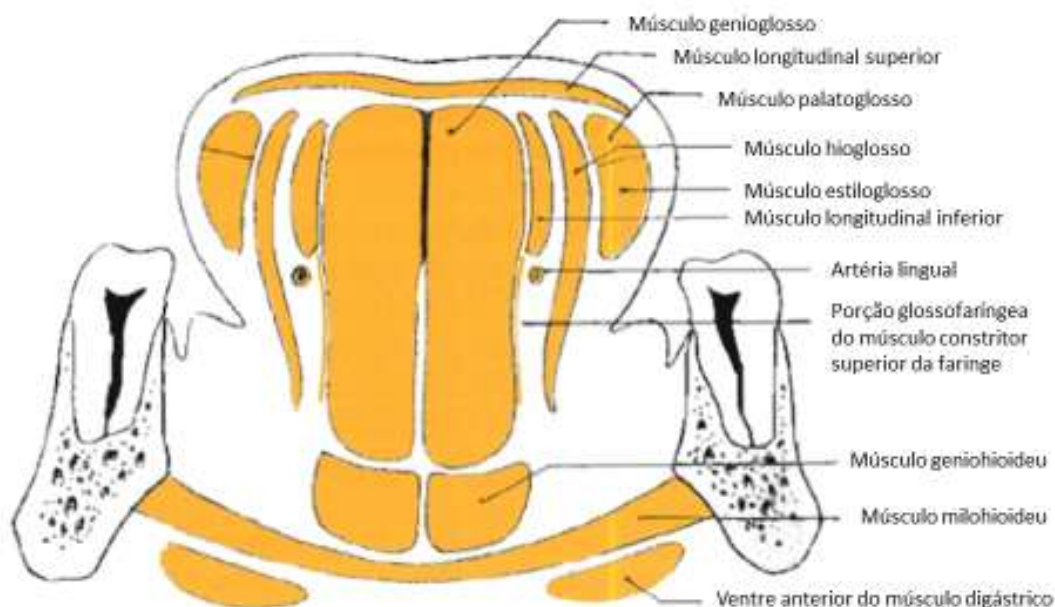


Figura 2. Corte frontal dos músculos da língua (Adaptado de Rouvière & Delmas, 2005)

A mucosa lingual é constituída por epitélio pavimentoso estratificado e por uma camada de derme espessa e densa, denominada aponevrose lingual, na qual se inserem fibras musculares (Rouvière & Delmas, 2005).

O suprimento arterial deste órgão é feito sobretudo à custa de ramos da artéria lingual, nomeadamente a artéria lingual dorsal, a artéria lingual profunda e a artéria sublingual, recebendo ainda ramificações da artéria palatina ascendente. A drenagem venosa é realizada nas veias profundas da língua e, sobretudo, nas veias linguais (Netter, 2011; Rouvière & Delmas, 2005).

Relativamente à drenagem linfática, à excepção do terço anterior que drena para os nódulos linfáticos submentonianos, toda a língua drena para os nódulos linfáticos submandibulares, nódulos linfáticos cervicais laterais profundos superiores (sobretudo nos nódulos linfáticos anteriores desse grupo, que se dispõem desde o músculo digástrico até ao músculo omohioideu). Os linfáticos tributários destes últimos terminam maioritariamente num grande elemento nodular, o nódulo linfático jugulodigástrico, localizado inferiormente ao vente posterior do músculo digástrico (Rouvière & Delmas, 2005).

Os nervos motores procedem do nervo hipoglosso e também do glossofaríngeo para o músculo estiloglosso. Já os nervos sensitivos procedem dos nervos lingual, glossofaríngeo e vago, sendo que o nervo lingual enerva a mucosa anterior até ao V lingual e o nervo glossofaríngeo enerva o V lingual e a mucosa posterior ao mesmo (Rouvière & Delmas, 2005).

Em relação à componente glandular salivar, na língua dividem-se em vários subgrupos: algumas glândulas localizadas junto às papilas circunvaladas e foliadas, outras na parte posterior dos bordos da língua. Por fim, as glândulas salivares linguais anteriores, localizadas na face inferior da língua, junto ao vértice (Rouvière & Delmas, 2005).

3. Fatores de risco

O consumo de álcool e tabaco são os principais fatores de risco associados ao cancro oral (Albuquerque, López-lópez, Marí-roig, Jané-salas, Chimenos-küstner, et al., 2011; Alhadi Almangush et al., 2015; Bektas-kayhan et al., 2014; Chi et al., 2015; El-Mofty, 2014; Fang et al., 2014; Farah et al., 2014; Georgopoulos & Liu, 2015; Güneri & Epstein, 2014; Hassona et al., 2015; Hilly et al., 2013; Jadhav & Gupta, 2013; Krishnatreya et al., 2015; Li et al., 2013; Luís Silva Monteiro et al., 2015; Montero, 2015; Rettig, 2015; Saleh et al., 2014; Scully & Kirby, 2014; Sebastian et al., 2014; Sutandyo

et al., 2014; Taghavi & Yazdi, 2015; Tong, Shan, & Tang, 2014), sendo que a sua presença concomitante apresenta um efeito sinérgico (Chi et al., 2015; Ganci et al., 2012; Luís Silva Monteiro et al., 2015; Rettig, 2015; Tong et al., 2014).

O HPV tem vindo a emergir enquanto fator de risco para o cancro oral (Chi et al., 2015; Krishnatreya et al., 2015; Li et al., 2013; Luís S. Monteiro et al., 2013; Luís Silva Monteiro et al., 2015; Scully & Kirby, 2014; Sebastian et al., 2014), especialmente os subtipos 16 e 18 (Bektas-kayhan et al., 2014; Bello et al., 2010b; Chi et al., 2015; Sebastian et al., 2014; Tong et al., 2014), ainda que a literatura refira que o mesmo está mais associado a carcinomas na região da orofaringe, amígdalas e base da língua (Bello et al., 2010b; Chi et al., 2015; El-Mofty, 2014; Li et al., 2013; Rettig, 2015; Sebastian et al., 2014; Sutandyo et al., 2014; Tong et al., 2014). Existe, no entanto, literatura que não encontra associação entre o cancro oral e o HPV ou que refere que esta relação é pequena (Hilly et al., 2013; Montero, 2015; Taghavi & Yazdi, 2015). Este tipo de tumores, ditos HPV+, respondem melhor ao tratamento, sendo referidos como tendo um bom prognóstico (El-Mofty, 2014; Forastiere et al., 2001; Leemans, Braakhuis, & Brakenhoff, 2011).

Carcinomas orais onde não existe associação com os comuns hábitos tabágicos e alcoólicos são clinicamente diferentes, mais agressivos e com uma distinta base molecular (Sebastian et al., 2014).

Tabela 1. Lista de agentes carcinogénicos citados pela *International Agency for Research on Cancer, World Health Organization*, para o lábio e cavidade oral, onde se inclui a língua (consultado em abril de 2016)

Lista de agentes carcinogénicos por local, com evidência suficiente ou limitada		
Local do tumor	Agentes carcinogénicos com evidência suficiente em humanos	Agentes com evidência limitada em humanos
Lábio		Hidroclorotiazida Radiação solar
Cavidade oral	Hábitos alcoólicos Betel quid com tabaco Betel quid sem tabaco HPV 16 Tabaco Fumo de tabaco	HPV 18

4. Diagnóstico

4.1. Lesões pré-malignas

Geralmente, o carcinoma pavimento-celular é precedido de um determinado grau de displasia celular, apresentando-se como uma lesão branca epitelial, a leucoplasia (Leemans et al., 2011; Omar, 2015), que, por apresentar um risco aumentado de malignização, é classificada como “lesão pré-maligna” (Chi et al., 2015). Além desta, poderá também figurar a eritroplasia, o líquen plano e a fibrose submucosa oral (Montero, 2015) ou ainda lesões com uma combinação de componentes brancos e vermelhos, tal como a eritroleucoplasia (Chi et al., 2015). A sua transformação maligna é imprevisível, sendo efetiva em 1-40% das leucoplasias num prazo de 5 anos. Já as lesões pré-malignas, sob a forma de eritroplasia, acarretam um risco de 90% de transformação maligna. (Omar, 2015).

Os fatores de risco referidos para a transformação maligna destas lesões incluem a presença de displasia, género feminino, idade avançada, a longa duração da presença de leucoplasia e a sua presença em não fumadores, tamanho maior do que 2cm e o tipo não-homogénio (Chi et al., 2015; Leemans et al., 2011; Montero, 2015). A existência de leucoplasia na língua e pavimento da boca é, também, apontado como sendo um fator de risco para a malignização da lesão leucoplásica, quando comparado com outras localizações (Chi et al., 2015; Georgopoulos & Liu, 2015; Montero, 2015).

A alteração do hábito de fumar e o consumo de bebidas alcoólicas são mandatórios e a excisão constitui a única modalidade definitiva de tratamento, bem como para apurar o diagnóstico, independentemente da presença de displasia (Leemans et al., 2011; Montero, 2015). Infelizmente, não existe evidência científica que prove que o mesmo tratamento previna o aparecimento de carcinoma pavimento-celular (Leemans et al., 2011). A biópsia está recomendada para a maior parte das lesões brancas, das quais não se compreende a causa (Chi et al., 2015).

4.2. Exame do doente e diagnóstico

Apesar da facilidade do autoexame, os doentes com cancro da cavidade oral apresentam-se, geralmente, em estadios avançados da doença (Montero, 2015).

A avaliação do doente com cancro da cabeça e pescoço é mandatória, quando existe com suspeita de cancro oral (Montero, 2015). Esta deverá começar com a história clínica, dando particular foco na sintomatologia, nomeadamente quando começou e a sua progressão. Indivíduos com cancro oral podem apresentar sintomas tais como dor, dentes

perdidos recentemente, odinofagia, úlceras que não curam, linfadenopatias cervicais, trismus, disfagia e hemorragia com mínimo estímulo. Deve ser ainda obtida uma exaustiva história de antecedentes de doenças malignas e tratamentos efetuados, bem como antecedentes familiares. Fatores de risco derivados do abuso de substâncias, como o tabaco e o álcool, bem como a exposição social/ocupacional a produtos tais como pó de cimento e arsénico, devem também ser tidos em conta (Georgopoulos & Liu, 2015).

O exame oral começa com a inspeção visual de lábios e competência das comissuras labiais. A dentição, gengivas, pavimento da boca, língua, rebordo alveolar, trígono retromolar, palato e orifícios das glândulas salivares (Wharton e Stenon) são incluídos no exame, sendo que as próteses dentárias devem ser removidas previamente. A palpação de massas submucosas é realizada com um dedo e recorrendo ao auxílio de uma luva, bem como a do pavimento da boca, que é recomendado que seja feito bimanualmente (Georgopoulos & Liu, 2015).

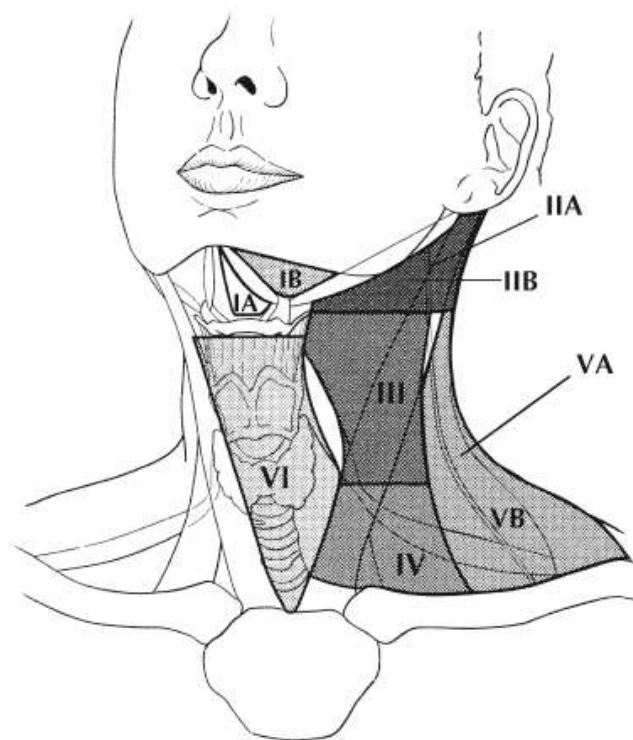
Concretamente em relação à língua, deverá ser feita uma avaliação da sua mobilidade e protrusão, uma vez que tumores nesta região podem causar limitações ao movimento. É importante ter em consideração a proximidade da lesão à linha média, sendo que o seu envolvimento resulta num considerável aumento da probabilidade de metástases linfáticas contralaterais (Georgopoulos & Liu, 2015).

Esta inspeção visual e palpação permitem apurar, entre outros, a terceira dimensão do tumor e a presença de invasão ou fratura óssea. O estadiamento TNM clínico deverá ser apurado na primeira visita do doente e modificado, caso se verifique evolução do mesmo (Montero, 2015).

A avaliação do estado dos nódulos linfáticos regionais é essencial em doentes com cancro da cabeça e pescoço. Além de serem importantes na determinação do prognóstico, estes ditam muitas vezes o tratamento (Georgopoulos & Liu, 2015). No pescoço, podemos encontrar 7 níveis ganglionares, conforme descrito na tabela 2:

Tabela 2. Estruturas anatómicas que definem os limites dos níveis e subníveis do pescoço (AJCC Cancer Staging Handbook, 2010)

Limites	Superior	Inferior	Anterior (medial)	Posterior (lateral)
Níveis				
IA	Sínfise mandibular	Corpo do hióide	Ventre anterior do músculo digástrico contralateral	Ventre anterior do músculo digástrico ipsilateral
IB	Corpo da mandíbula	Ventre posterior do músculo digástrico	Ventre anterior do músculo digástrico	Músculo estilohióide
IIA	Base do crânio	Plano horizontal definido pelo bordo inferior do osso hióide	Músculo estilohióide	Plano vertical definido pelo nervo espinhal acessório
IIB	Base do crânio	Plano horizontal definido pelo bordo inferior do osso hióide	Plano vertical definido pelo nervo espinhal acessório	Bordo lateral do esternocleidomastoideu
III	Plano horizontal definido pelo bordo inferior do hióide	Plano horizontal definido pelo bordo inferior da cartilagem cricóide	Bordo lateral do esternocleidomastoideu	Bordo posterior do esternocleidomastoideu ou os ramos sensoriais do plexo cervical
IV	Plano horizontal definido pelo bordo inferior da cartilagem cricóide	Clavícula	Bordo lateral do músculo esternohióide	Bordo posterior do esternocleidomastoideu ou os ramos sensoriais do plexo cervical
VA	Ponto de convergência entre os músculos esternocleidomastoideu e trapézio	Plano horizontal definido pelo bordo inferior da cartilagem cricóide	Bordo posterior do esternocleidomastoideu ou os ramos sensoriais do plexo cervical	Bordo anterior do músculo trapézio
VB	Plano horizontal definido pelo bordo inferior da cartilagem cricóide	Clavícula	Bordo posterior do esternocleidomastoideu	Bordo anterior do músculo trapézio
VI	Osso hióide	Sulco supraesternal	Artéria carótida comum	Artéria carótida comum
VII	Nódulos supraesternais	Artéria inominada	Esterno	Traqueia, esôfago e fáscia pré-vertebral



c

Figura 3. Localização dos níveis dos nódulos linfáticos do pescoço (Retirado de AJCC Cancer Staging Handbook, 2010)

É comum a presença de gânglios cervicais aumentados de volume aquando da presença de patologia infecciosa vírica, no entanto estes deverão reduzir de tamanho após resolução do processo inflamatório. Caso haja persistência ou aumento dos gânglios e, particularmente, em doentes com histórico de abuso de tabaco e álcool, deverá ser considerada a presença de eventual carcinoma (Georgopoulos & Liu, 2015).

Importa referir que a palpação dos nódulos do pescoço apresenta uma taxa de falsos negativos de aproximadamente 30% (Bello et al., 2010a). Assim, os nódulos linfáticos cervicais deverão ser avaliados sistematicamente, particularmente no que concerne a adesão a estruturas adjacentes, musculatura ou pele, por exemplo, sendo estes um dos critérios para ressetabilidade (Georgopoulos & Liu, 2015).

O exame convencional para deteção de cancro oral é reportado como tendo 93% de sensibilidade e 31% de especificidade, falhando na distinção entre lesões inócuas e malignas (Farah et al., 2014).

A abordagem inicial consiste no diagnóstico por biópsia. Lesões acessíveis devem ser adequadamente biopsadas em ambiente clínico, com o auxílio de um *punch* de biópsia, agulha de biópsia ou aspiração com agulha fina (Montero, 2015).

Várias técnicas têm sido desenvolvidas com o propósito de complementar o exame clínico, facilitando a identificação de carcinomas em estádios iniciais, onde podem passar despercebidos (Chhabra, Chhabra, & Sapra, 2015; Omar, 2015).

O azul de toluidina tem sido usado para evidenciar lesões potencialmente malignas, identificar lesões precoces, bem como atuar como adjuvante na limitação da extensão do epitélio displásico ou do carcinoma, previamente à excisão cirúrgica (Chhabra et al., 2015). A chave deste método reside na penetração daquele composto nas células displásicas, tarefa que se encontra facilitada pela perda de coesão do respetivo epitélio, permitindo corar os ácidos nucleicos que se encontram em número aumentado nas mesmas (Chhabra et al., 2015; Omar, 2015).

Sendo a biópsia um método incomportável de levar a cabo num rastreio comunitário, a aplicação de azul de toluidina apresenta-se como um procedimento bastante efetivo no diagnóstico precoce do cancro oral. É um método barato, altamente sensível, fácil de aplicar, com baixa variabilidade inter-examinador e não requer grande perícia para a sua execução e interpretação de resultados. No entanto, é importante salientar que este método se constitui apenas como auxiliar na triagem de lesões, não substituindo de forma alguma a biópsia para o diagnóstico definitivo (Chhabra et al., 2015). Os falsos positivos podem surgir, principalmente em lesões inflamatórias, devendo, por isso, ser realizado um *follow-up* das mesmas para posterior diagnóstico definitivo (Güneri & Epstein, 2014).

A saliva pode ser usada como meio de diagnóstico, prognóstico e monitorização do estado pós-terapêutico do cancro oral, com uma precisão de 85%. É um método não-invasivo, onde os seus princípios se baseiam na deteção de marcadores tumorais presentes ou ausentes, em maior ou menor quantidade, na mesma (Bello et al., 2010a; Güneri & Epstein, 2014; Leemans et al., 2011; Omar, 2015).

Tabela 3. O que procurar? Informação para o doente (adaptada de Waal, 2013)

Alteração de cor nos tecidos orais (Pontos vermelhos ou esbranquiçados, por exemplo)
Tumefação, espessamento, ponto áspero, crosta ou pequena área erodida
Uma ferida que sangra facilmente ou que não cura
Dor, sensibilidade ou entorpecimento em qualquer lado da cavidade oral ou lábio
Dificuldade na mastigação, deglutição, fala ou na movimentação de lábios ou língua
Alterações da voz
Alteração na oclusão
Perda de peso repentina
Tumefação ou massa no pescoço

4.3. Apresentação clínica

Genericamente (e como já enunciado), o carcinoma pavimento-celular é precedido de leucoplasia (Omar, 2015), no entanto muitos casos apresentam-se como úlceras, sem nenhum componente branco ou vermelho associado (Chi et al., 2015). Conforme progride a invasão do tumor, a superfície da mucosa torna-se, geralmente, mais irregular, granular e ulcerada. O crescimento contínuo desta pode culminar numa massa exofítica ou endofítica com bordos aumentados e invertidos. Dor ou sensibilidade podem desenvolver-se, ainda que, geralmente, ocorram num estadio mais avançado da doença (Chi et al., 2015; Tong et al., 2014), podendo cursar com mastigação ou deglutição dolorosas (Güneri & Epstein, 2014; Tong et al., 2014).

Importa referir que a antibioterapia pode ser usada empiricamente para o tratamento de gânglios aumentados de volume em doentes que se apresentem nos cuidados primários. No entanto, não havendo remissão em duas semanas, deve ser feito o encaminhamento do mesmo doente para um médico especialista, com vista à realização de biópsia e a uma avaliação clínica adicional daquele aumento ganglionar (Chi et al., 2015).

A grande maioria das lesões, que podem desenvolver-se em mucosa clinicamente normal ou derivar duma lesão pré-maligna, surge nos bordos laterais, 2/3 anteriores ou região ventrolateral da língua, sendo que a afeção da face dorsal é mais rara (Albuquerque, López-lópez, Marí-roig, Jané-salas, Chimenos-küstner, et al., 2011; Albuquerque, López-lópez, Marí-roig, Jané-salas, Roselló-llabrés, et al., 2011;

Albuquerque et al., 2012; Chhabra et al., 2015; Chi et al., 2015; Güneri & Epstein, 2014; Waal, Bree, Brakenhoff, & Coebergh, 2011).

4.4. Imagiologia

O diagnóstico e estadiamento da lesão deve ser obtido pelo exame clínico. Contudo, a imagiologia pode auxiliar a determinar a extensão tumoral, invasão de nódulos linfáticos regionais e metástases à distância (Chi et al., 2015; Montero, 2015).

Enquanto a tomografia computadorizada estará indicada para visualização de envolvimento da cortical óssea, em tumores avançados (estadio III e IV) ou em doentes com dor exacerbada ou trismus, a ressonância magnética será escolhida na determinação da extensão tumoral e o seu envolvimento ou não com a linha média (com particular relevância no carcinoma da língua), invasão muscular profunda e ressetabilidade. A ressonância magnética é o meio auxiliar de diagnóstico eleito na avaliação do carcinoma da língua, permitindo a correlação com os achados patológicos (Chi et al., 2015; Montero, 2015; Ong & Chong, 2006).

4.5. Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial deve centrar-se noutras condições ulcerosas, quando se apresenta sob a sua forma típica, incluindo tuberculose, sífilis e infeções fúngicas profundas, com manifestações na cavidade oral. O trauma crónico deve também ser tido em conta. A história clínica é, aqui, extremamente importante, sendo que a biópsia confirma o diagnóstico clínico (Regezi, Sciubba, & Jordan, 2012).

4.6. Estadiamento

O estadiamento TNM da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), é um sistema de classificação de vários cancros, incluindo o cancro da cabeça e pescoço. Nele incluem-se três componentes: a extensão do tumor primário em diâmetro (T), a invasão de gânglios linfáticos regionais (N) e as metástases à distância (M). Por sua vez, o T subdivide-se em T1 (tumor \leq 2cm), T2 (tumor \geq 2cm, mas $<$ 4), T3 (tumor \geq 4cm) e T4 (tumor que invade as estruturas adjacentes) (Low, Hons, Gao, Elliott, & Clark, 2014; Mantsopoulos et al., 2014).

A 7ª edição da AJCC para o estadiamento TNM dos tumores do lábio e cavidade oral encontra-se esquematizada nas seguintes tabelas:

Tabela 4. 7ª edição da classificação T para os tumores do lábio e cavidade oral, da AJCC

Classificação T dos carcinomas do lábio e cavidade oral

TX	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor de 2cm ou menos, na sua maior dimensão
T2	Tumor maior que 2cm mas menor que 4cm na sua maior dimensão
T3	Tumor maior que 3cm na sua maior dimensão
T4	Doença local moderadamente avançada *
	T4a Cavidade oral: O tumor invade apenas estruturas adjacentes (cortical óssea, músculos da língua, seio maxilar ou pele da face)
	T4b Doença local muito avançada O tumor invade o espaço mastigatório, músculos pterigoideus ou a base do crânio e/ou envolve a artéria carótida interna

*Nota: A erosão superficial do alvéolo e periósteo, *per se*, não é suficiente para classificar um tumor como T4

Tabela 5. 7ª edição da classificação N para os tumores do lábio e cavidade oral, da AJCC

Classificação N dos carcinomas do lábio e cavidade oral

NX	Nódulos linfáticos regionais não podem ser avaliados
N0	Não existem metástases nos nódulos linfáticos regionais
N1	Existe metástase num único nódulo linfático ipsilateral, tendo 3cm ou menos na sua maior dimensão
N2a	Existem metástases num único nódulo linfático ipsilateral, tendo mais que 3cm, mas menos que 6cm na sua maior dimensão
N2	N2b Existem metástases em múltiplos nódulos linfáticos ipsilaterais, nenhum tendo mais que 6cm na sua maior dimensão
	N2c Existem metástases em nódulos linfáticos bilaterais ou contralaterais, nenhum maior que 6cm na sua maior dimensão
N3	Existe metástase num nódulo linfático com mais de 6cm na sua maior dimensão

Tabela 6. 7ª edição da classificação M para os tumores do lábio e cavidade oral, da AJCC

Classificação M dos carcinomas do lábio e cavidade oral

M0	Sem metástases à distância
M1	Existem metástases à distância

Tabela 7. Estadio anatómico/grupos de prognóstico (*AJCC Cancer Staging Handbook*, 2010)

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Estadio IVa	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
Estadio IVb	Qualquer T	N3	M0
	T4b	Qualquer N	M0
Estadio IVc	Qualquer T	Qualquer N	M1

No que diz respeito ao carcinoma da língua, o estadiamento é um dos elementos para o prognóstico da sobrevivência (Sutandyo et al., 2014), no entanto, não pode ser usado isoladamente (Taghavi & Yazdi, 2015). É mais eficaz na elaboração de um prognóstico e de um plano de tratamento em estadios avançados e menos eficaz em estadios precoces (Alhadi Almangush et al., 2014).

Ainda que a recorrência do tumor esteja diretamente relacionada com o tamanho do mesmo (classificação T), existe evidência que sugere que a espessura do tumor será um importante dado preditor para a metastização do mesmo e sobrevivência, particularmente em doentes com estadiamentos precoces (T1 e T2). A espessura do tumor é já utilizada como critério de classificação noutros cancros da cabeça e pescoço, como o melanoma cutâneo, ocupando um lugar mais importante que o próprio componente T do estadiamento TNM. Isto porque este último não considera as três dimensões que todos os tumores têm. Por exemplo, um tumor pequeno, mas espesso, terá um pior prognóstico que um tumor que seja largo em comprimento, mas pouco profundo, com o mesmo volume, tal como elucida a figura 3 (Low et al., 2014; Thiagarajan et al., 2014).

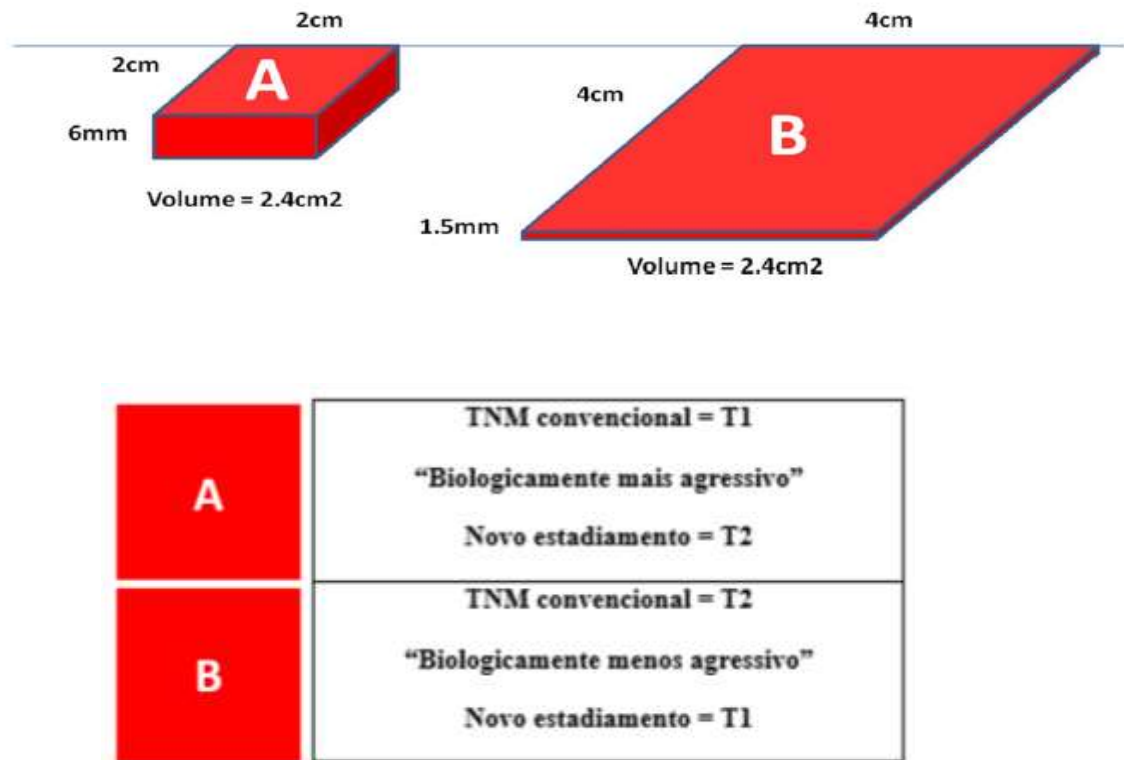


Figura 4. Comparação do mesmo volume tumoral, recorrendo ao estadiamento TNM e ao “novo” estadiamento proposto com inclusão da espessura tumoral (Adaptado de Low et al., 2014)

A espessura do tumor e a sua invasão são os principais preditores no que diz respeito à presença de metástases cervicais ocultas, de entre outras características histológicas como a diferenciação tumoral, padrão de infiltração e invasão linfovascular, podendo ser determinado pré-operatoriamente com recurso a ultrasons ou ressonância magnética (A. Almangush et al., 2015; Low et al., 2014).

Em relação à classificação T, importa referir que a doença avançada é definida pela invasão de estruturas anatómicas como os músculos profundos da língua, seio maxilar, base do crânio ou artéria carótida interna. A disseminação linfática ocorre geralmente duma forma sistematizada, ordenada e com um padrão previsível, sendo, por isso, importante a sua palpação por regiões, definidas pelas *guidelines* da *American Head and Neck Society* (Georgopoulos & Liu, 2015; Montero, 2015).

De todos os tumores da cavidade oral, os tumores da língua são os que maior propensão têm para metastização cervical, sendo a espessura do tumor um fator *major* na previsão do risco para que tal aconteça (Montero, 2015).

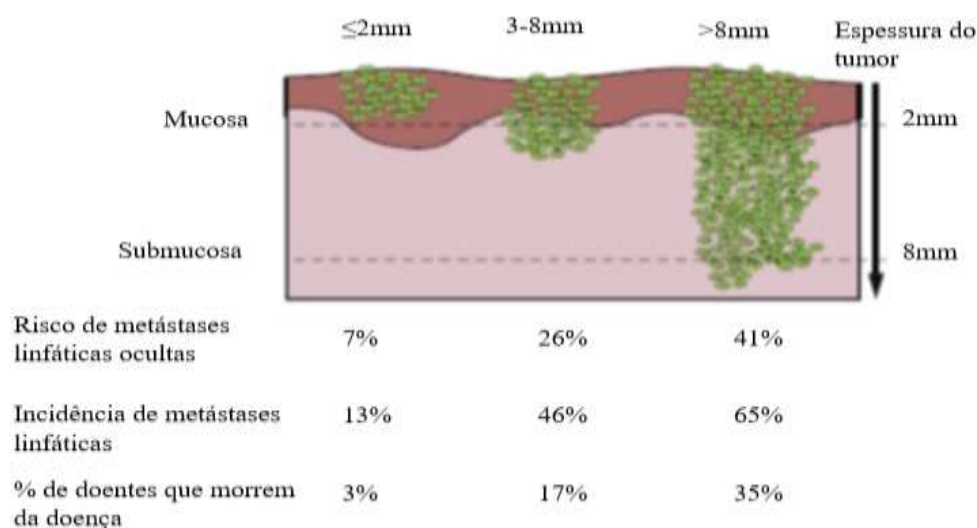


Figura 5. Incidência de metástases em gânglios linfáticos e sobrevivência em função da espessura do tumor primário da língua (Adaptado de Montero et al., 2015)

5. Cancerização em campo e recidiva

Relacionado com a recorrência pós-tratamento do carcinoma pavimento-celular da cabeça e pescoço, bem como com a propensão para múltiplos tumores independentes, foi proposto, em 1953, o termo cancerização em campo, definido pela presença de uma ou mais áreas mucosas contendo células epiteliais com alterações genéticas e epigenéticas associadas ao cancro (Leemans et al., 2011).

Estas áreas ou “campos” não têm um componente invasivo ou metastático, podendo ou não conter irregularidades histológicas, como a displasia. A maior parte destas não são visíveis, no entanto, quando o são, manifestam-se clinicamente sob a forma de leucoplasia. A relevância clínica dos campos reside no facto de se poderem tornar fonte de recorrência local ou de tumor secundário, depois da ressecção cirúrgica do carcinoma primário. Isto porque, mesmo depois de haver excisão do tumor primário, o tecido circundante pode albergar clones celulares malignos ou pré-malignos (Leemans et al., 2011; Rettig, 2015).

Ainda que estes campos sejam entidades pré-neoplásicas por definição, seriam necessárias alterações genéticas adicionais para a transformação em carcinoma (Leemans et al., 2011).

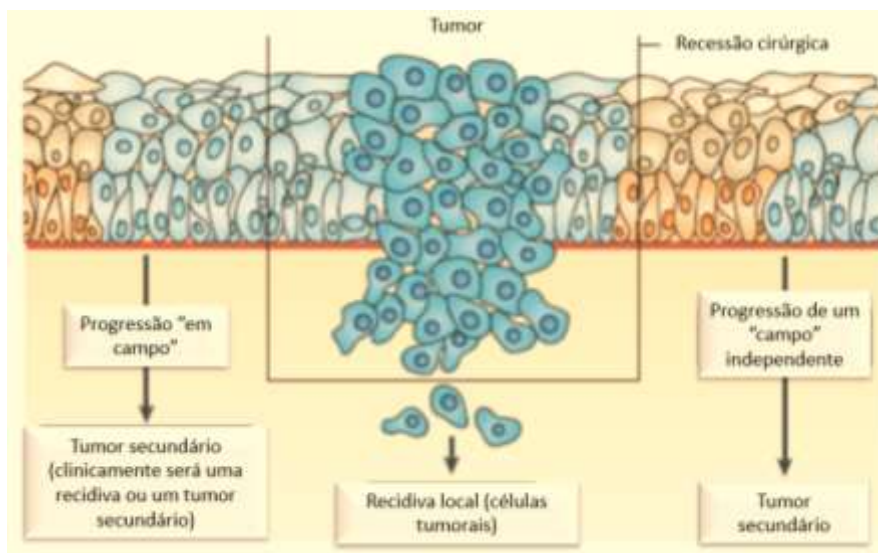


Figura 6. O fenômeno da cancerização em campo e recidiva (Adaptado de Leemans et al., 2011)

Aproximadamente 1/3 dos doentes tratados sofre recidiva, sendo que o fator preditivo mais importante é a presença de metástases em nódulos linfáticos. Infelizmente não existe medicação preventiva, para que não haja recidiva. Como tal, é de extrema importância manter o *follow-up* do doente como prevenção secundária (Montero, 2015). A recidiva faz baixar a sobrevivência dos doentes, a 5 anos, de 92% (sem recidiva) para 30% (Jadhav & Gupta, 2013).

Margens positivas aquando da cirurgia de remoção do tumor aumentam a probabilidade de recidiva, situando-se esta entre os 18-23.5% com ocorrência no primeiro ano pós-cirurgia (Thake & Kalantzis, 2013).

6. Tratamento

O cancro da língua é caracterizado por ter um rumo imprevisível, independentemente do tratamento adequado, ainda que a identificação de certos marcadores de prognóstico, como a profundidade de invasão tumoral, possam ajudar a nomear doentes candidatos a estratégias de tratamento específicas (Alhadi Almangush et al., 2014; Krishnatreya et al., 2015; Thiagarajan et al., 2014).

Uma vez que o tumor penetre a camada lipídica, não haverá mais nenhuma estrutura anatómica que impeça a sua disseminação, tornando mais difícil a determinação de margens cirúrgicas, fator que sugere a radioterapia como terapia coadjuvante em muitos doentes (Tong et al., 2014).

A maior parte dos tumores é tratada cirurgicamente, através da excisão do tumor com margens livres de 1cm a 2cm (A. Almangush et al., 2015; Blyth et al., 2014; Chi et al., 2015; Hussain et al., 2016; L. Monteiro, Amaral, Vizcaino, & Lopes, 2014; Montero, 2015; Sutandyo et al., 2014).

A excisão do tumor permite o estadiamento patológico, informação sobre as margens (presença ou ausência de células malignas), extensão da invasão do tumor e outras características histopatológicas. Devem sempre ser tidas em conta as complicações de tal ato cirúrgico, como a idade, as condições de comorbilidade (doença cardiopulmonar ou outra doença sistémica relevante), o estilo de vida (consumo de tabaco e álcool), ressetabilidade do tumor e as expetativas do doente (Montero, 2015).

As margens livres de tumor aquando da remoção cirúrgica são de extrema importância no que concerne à recorrência pós-glossectomia (Jadhav & Gupta, 2013; Thake & Kalantzis, 2013). O cirurgião vê-se, assim, confrontado com a delicada tarefa de balancear a necessidade de conseguir obter margens livres de tumor, sem, no entanto, diminuir a função da língua, a qualidade de vida do doente e a estética do defeito resultante da cirurgia (Thake & Kalantzis, 2013).

No que diz respeito a este assunto, devem ser tidos determinados cuidados, nomeadamente no que concerne à musculatura profunda e às margens inferiores ou laterais, podendo o cirurgião recorrer à utilização de ultrassons intra-operatórios (Thake & Kalantzis, 2013).

Para tumores pequenos, a remoção cirúrgica e o encerramento da ferida são os objetivos primários, no entanto, tumores maiores podem necessitar de reconstrução pós-cirúrgica (Blyth et al., 2014), ainda que esta seja o último objetivo do tratamento (Montero, 2015).

No âmbito da cirurgia reconstrutiva, o enxerto livre microvascular radial de tecido do antebraço é a técnica de eleição e apresenta excelentes resultados na reabilitação de defeitos de tecido mole resultantes da resseção tumoral (Montero, 2015).

Relativamente à realização, ou não, de terapia coadjuvante, a decisão deverá ser tomada tendo por base vários fatores de prognóstico. Estes podem ser determinados *a posteriori*, após o esvaziamento ganglionar cervical (EGC) (Hussain et al., 2016). Isto verifica-se em doentes com alto risco de metástases ou recidiva, tais como: a existência de margens cirúrgicas positivas, invasão perineural ou linfovascular, estadiamento N2 e N3, nódulos linfáticos afetados nos níveis anatómicos IV e V e disseminação

extracapsular (A. Almangush et al., 2015; Chi et al., 2015; Hussain et al., 2016; Mantsopoulos et al., 2014; Montero, 2015; Thiagarajan et al., 2014).

Existem ainda autores que consideram que a radioterapia e/ou quimioterapia deverão ser consideradas em doentes com tumores T1/T2 N0 agressivos, isto é, contendo características como profundidade tumoral $\geq 4\text{mm}$, presença de ≥ 5 aglomerados na frente invasiva e o padrão de invasão de alto risco (Alhadi Almangush et al., 2014, 2015; El-Mofty, 2014).

Normalmente, a terapia combinada (cirurgia+radioterapia ou quimioterapia coadjuvante) está reservada para os estadios tardios, isto é, III e IV, ou também quando se espera um quadro funcional e cosmético pós-cirúrgico não favorável (risco de alta morbilidade), com consequente diminuição da qualidade de vida do doente (Chi et al., 2015). Deve, no entanto, ser tido em conta que a quimioterapia concomitante pode resultar numa significativa morbilidade ou causar complicações, sendo por isso importante evitá-la em doentes que não necessitam (L. Monteiro et al., 2014; Montero, 2015).

Diversas técnicas cirúrgicas estão descritas, tais como ressecção aberta, cirurgia robótica transoral e microcirurgia a laser transoral, sendo que o princípio é comum a todas elas: remoção do tumor com pelo menos 1cm de margem livre (Chi et al., 2015).

Os parâmetros histopatológicos deverão ser usados na identificação de doentes com alto risco de metástases, com o intuito de reduzir as complicações terapêuticas (A. Almangush et al., 2015).

7. Prognóstico

A língua contém inúmeras características estruturais e anatómicas, incluindo um imenso entrelaçado muscular e uma rica rede linfática, que pode influenciar as propriedades de disseminação do tumor e o seu consequente mau prognóstico (Alhadi Almangush et al., 2014; Tong et al., 2014).

A literatura sugere inúmeros parâmetros histomorfológicos, que podem ser usados para prever o prognóstico da lesão (Alhadi Almangush et al., 2014), além do estadiamento TNM, sistema amplamente mais aceite para a prognosticação tumoral, devido à sua simplicidade e facilidade de utilização (Montero, 2015).

Nenhum fator pode, só por si mesmo, determinar o prognóstico de doentes com carcinoma pavimento-celular da língua (Hussain et al., 2016; Jadhav & Gupta, 2013). No entanto, sabe-se que a presença de metástases nos nódulos linfáticos é o fator mais

importante de influência, sendo que o agravamento do prognóstico será ainda maior quando se encontre presente, concomitantemente, a disseminação extra capsular dos gânglios linfáticos (Hussain et al., 2016; Thiagarajan et al., 2014).

A espessura do tumor, a profundidade de invasão tumoral e a invasão perineural devem também ser tidas em conta, quando se fala em prognóstico, bem como em tratamento coadjuvante (Alhadi Almangush et al., 2015; Thake & Kalantzis, 2013; Thiagarajan et al., 2014).

Uma profundidade de invasão de 4 mm ou mais é um fator altamente preditivo do prognóstico relativamente a recidiva ou a morte pelo tumor (Alhadi Almangush et al., 2015).

Um padrão de invasão de alto risco é, também, um dos fatores preditivos de prognóstico em tumores T1/T2 N0, sendo histologicamente caracterizado por uma invasão onde se denota a presença de pequenas ilhas tumorais adjacentes às ilhas tumorais maiores ou que distam pelo menos 1mm do tumor principal (Alhadi Almangush et al., 2014, 2015).

O baixo grau de diferenciação celular está associado ao aumento da mortalidade, no que diz respeito ao carcinoma da língua (Alhadi Almangush et al., 2015).

A sobrevivência média associada ao cancro da língua, a 20 meses, situa-se nos 61% (Krishnatreya et al., 2015) e, a 5 anos, situa-se em cerca de 77%, quando nos cingimos a tumores T1/T2 (Hussain et al., 2016; Preis et al., 2012) e entre os 20-50%, quando falamos em estadios II e IV (Bektas-kayhan et al., 2014). A sobrevivência descrece para os 50%, quando os nódulos linfáticos regionais são afectados (Preis et al., 2012).

Os tumores HPV positivos apresentam um melhor prognóstico do que os HPV negativos (Chi et al., 2015; Krishnatreya et al., 2015; Rettig, 2015), podendo este facto ser explicado pela melhor resposta dos primeiros à quimioterapia e à radioterapia (Chi et al., 2015).

As tabelas 8 e 9 representam o que alguns autores propõem para avaliação fiel do prognóstico, denominada “Ficha de avaliação do prognóstico”. Nela são tidos em conta vários parâmetros que, direta ou indiretamente, representam influência no prognóstico da doença. Nestas tabelas é aplicada uma pontuação por cada parâmetro, sendo que a soma de todos os parâmetros culminará num resultado final. Quanto mais alto for o resultado final, pior será o prognóstico do indivíduo. Quando o resultado conjunto dos fatores clínicos e patológicos é maior do que 54, o prognóstico será pior (Jadhav & Gupta, 2013).

Tabela 8. Parâmetros clínicos da ficha de avaliação do prognóstico (Adaptado de Jadhav & Gupta, 2013)

Fatores relacionados	Parâmetros	Pontuação		
I	Idade	Menos de 40 = 1		Mais de 40 = 2
		Homens = 1		Mulheres = 2
		Branca = 1		Negra = 2
	Parâmetros demográficos	Mongolóide = 3		
		Sem consumo = 0		História de consumo = 1
		Consumo de tabaco = 3		
II	Hábitos alcoólicos	Sem consumo = 0		Abstinência/Consumidor leve
		Consumidor pesado = 3		
		Fruta e vegetais = 1		Carne, frita ou grelhada = 2
	Dieta			
III	Condição médica geral	Sem doenças sistêmicas = 1		Moderada – Hipertensão mal controlada ou histórico de ataque cardíaco = 2
				Severa – Enfarte do miocárdio ou patologia cardíaca congestiva nos últimos 6 meses, ataque cardíaco recente = 3
	Estado nutricional	Bem nutrido = 1		Mal nutrido = 2
				Síndrome Cachexia = 3
Outros fatores	Anemia	Homem ≥ 14.5 = 1		Homem < 14.5 = 2
	Nível de hemoglobina	Mulher ≥ 13 = 1		Mulher < 13 = 2
Parâmetros sociodemográficos	Parâmetros sociodemográficos	Casado e religioso = 1		Solteiro, viúvo, divorciado, solteiro não religioso = 2
	Tratamento	Terapia combinada = 1		Terapia apenas com radiação = 2
				Terapia apenas cirurgica = 3

Tabela 9. Parâmetros patológicos da ficha de avaliação do prognóstico (Adaptado de Jadhav & Gupta, 2013)

Fatores relacionados		Parâmetros		Pontuação	
I	Tumor primário	Dimensão do tumor	Menor que 2cm=1	Maior que 2cm=2	
		Espessura do tumor	Menor que 5mm=1	Maior que 5mm=2	
		Volume total do tumor	Menor que 6cm ³ =1	Maior que 6cm ³ =2	
		Estado das margens	Negativas=1	Encerradas=2	Positivas=3
		Localização do tumor	Lábio ou mucosa jugal=1	Pavimento da boca, língua, palato mole, zona retromolar, alvéolo=2	
II	Histopatologia	Grau de malignidade	Pontuação de malignidade 6-10=1	Pontuação de malignidade >10=2	
		Padrão de invasão	Grupos ou cordões de células bem definidos=1	Pequenos aglomerados de células dispersas/difusas=2	
		Invasão perineural	Ausente=1	Presente=2	
		Invasão perivascular	Ausente=1	Presente=2	
III	Metástase de nódulos linfáticos cervicais	Número de nódulos linfáticos metastizados	Um nódulo positivo=1	Dois nódulos positivos=2	Mais de dois nódulos positivos=3
		Extensão extracapsular	Não existe=1	Extensão extracapsular microscópica=2	Extensão extracapsular macroscópica=3
		Localização dos nódulos linfáticos	Apenas sentinela (níveis I, II e III)=1	Envolvimento de nódulos que não sentinela (zona inferior do pescoço)=2	
		Tamanho dos nódulos linfáticos	Menor do que 2cm=1	Maior do que 2cm=2	

IV	Fatores moleculares	p53	Mutação negativa=1	Mutação positiva=2
		Fatores relacionados com a angiogénese	MVD normal=1	MVD elevado=2
		Ciclina d1	Negativo no tumor primário=1	Positivo no tumor primário=2
		EGFR e TGF	Negativo no tumor primário=1	Positivo no tumor primário=2
		Vírus do papiloma humano (HPV)	Presença de HPV no tumor primário=1	Ausência de HPV no tumor primário=2

EGFR- Recetor do fator de crescimento epidermal, MVD- Densidade dos microvasos

8. A abordagem do pescoço

O risco de envolvimento ganglionar positivo está relacionado com diversos fatores, como a espessura do tumor e o grau histológico, como se pode ver na tabela 10 (Hussain et al., 2016; Montero, 2015) sendo, por sua vez, um dos fatores que mais influencia o prognóstico da doença e onde, por exemplo, um doente com um pequeno carcinoma com metástases regionais terá 4.2 vezes mais probabilidade de sucumbir da doença do que um doente N0 (Mantsopoulos et al., 2014; Preis et al., 2012).

Ainda que não haja indicações claras sobre quando realizar ou não o EGC em estadios precoces (A. Almangush et al., 2015), este estará recomendado quando o envolvimento ganglionar é evidente ou existe elevado risco de que tal possa acontecer (Chi et al., 2015).

A realização de EGC pode ser justificada com a alta taxa de incidência de metástases ocultas no pescoço (pode chegar aos 47%), com a necessidade de realizar o estadiamento ou ainda para a determinação de fatores de prognóstico que possam determinar o uso ou não de terapia coadjuvante (Chi et al., 2015; Hussain et al., 2016). Quando um tumor começa a sua disseminação desde a sua localização primária, o/os nódulos sentinela serão os primeiros a receber as células tumorais, logo antes de estas progredirem para os restantes nódulos linfáticos (Noguti et al., 2012).

A biópsia do nódulo sentinela tem sido proposta para casos precoces de carcinoma pavimento-celular (A. Almangush et al., 2015; Hussain et al., 2016; Monroe & Lai, 2014;

Montero, 2015; Preis et al., 2012; Sagheb et al., 2015; Thompson et al., 2013; Toom et al., 2015). Ainda assim, a literatura sugere que são necessários mais estudos para torná-lo um procedimento rotineiro, sendo ainda possível averiguar que se trata de um ato difícil e demorado, com um benefício duvidoso em muitas circunstâncias, quando comparado com o EGC (A. Almangush et al., 2015).

Existe, no entanto, literatura que recomenda a sua utilização na identificação de metástases ocultas em doentes N0, podendo inclusive servir como base para a seleção do doente para o EGC, sendo uma técnica com sensibilidade de 96% (Hussain et al., 2016; Preis et al., 2012) e muito menos invasiva do que o EGC (Noguti et al., 2012).

Tumores com mais de 4 mm de espessura têm significativamente maior risco de metastização para nódulos linfáticos do pescoço do que os menores (Thiagarajan et al., 2014).

O EGC não pode ser evitado, seja qual for o estadio (Hussain et al., 2016; Mantsopoulos et al., 2014). Alguns autores preconizam-no, quando o tumor apresenta espessura maior ou igual a 4 mm (Montero, 2015), sendo que outros defendem que este procedimento deve ser realizado independentemente da profundidade de infiltração tumoral (Mantsopoulos et al., 2014).

Num estudo realizado, em 2012, em Israel, foram incluídos 8 doentes com estadiamento N0 ao exame físico, tendo vindo a ser posteriormente excluídos por terem sido encontradas metástases nos nódulos linfáticos aquando da cirurgia, rementendo-os para N1 ou N2. Este dado reforça o uso de cirurgia profilática, mesmo para estadios precoces de carcinoma da língua (Preis et al., 2012).

De facto, sabe-se que cerca de 25% de todos os carcinomas pavimento-celulares orais apresentam metástases ganglionares ocultas (Monroe & Lai, 2014; Sagheb et al., 2015; Toom et al., 2015).

Em doentes com evidência clínica ou radiológica de envolvimento ganglionar, está indicada a disseção dos níveis I ao V. Já em doentes N0, o risco de metástases ocultas está, normalmente, circunscrito aos níveis entre o I e III, estando recomendada a disseção dos mesmos e por vezes a do nível IV (Montero, 2015).

Não existe um padrão definido para o desenvolvimento de disseminação ganglionar, podendo o nível IV ser o primeiro a estar envolvido. Por esta razão, pode estar recomendada a inclusão do mesmo nos níveis a dissecar, sem qualquer prejuízo para a morbilidade ou o aumento do tempo da intervenção, mesmo quando os níveis I e II não estão envolvidos (Preis et al., 2012).

O EGC contralateral estará possivelmente reservado para tumores N2c ou com infiltração da ponta ou linha média da língua (Mantsopoulos et al., 2014).

Tabela 10. Fatores de risco para invasão ganglionar no cancro oral (Adaptado de Montero, 2015)

Tamanho do tumor
Grau histológico
Profundidade de invasão
Invasão perineural
Invasão vascular

9. Diagnóstico precoce e Prevenção

Sabe-se que o estadiamento tumoral, aquando do diagnóstico de cancro oral, tem um papel importante na taxa de sobrevivência (Scully & Kirby, 2014; Stefanuto et al., 2014), sendo que o seu diagnóstico precoce poderá ser a medida mais efetiva na redução da morbilidade, da desfiguração e da morte por doença, além de reduzir custos hospitalares e duração de tratamentos (Noonan, 2014).

O cancro oral é um problema de saúde pública (Ford & Farah, 2013) e, apesar dos avanços nos meios de diagnóstico e tratamento oncológico (Stefanuto et al., 2014), aproximadamente dois terços dos carcinomas pavimento-celulares da cavidade oral são detetados em estadios III e IV, já com invasão de tecidos adjacentes e de nódulos linfáticos, levando a um baixo grau de sobrevivência a 5 anos (Chhabra et al., 2015; Güneri & Epstein, 2014), entre os 20-50%, dependendo do local do tumor (Bektas-kayhan et al., 2014). Há, assim, uma clara necessidade de indentificar e tratar o cancro oral em estadios precoces (Farah et al., 2014).

A triagem e o diagnóstico precoce de lesões malignas e pré-malignas permitem reduzir a morbilidade e a mortalidade desta doença (Farah et al., 2014; Güneri & Epstein, 2014; Lombardo, Cunha, Carrard, & Bavaresco, 2014; Omar, 2015; Seoane & Novoa, 2015; Stefanuto et al., 2014), melhorando o prognóstico e a qualidade de vida dos doentes. O mau prognóstico associado à maior parte dos cancros orais tem vindo a ser atribuído ao diagnóstico tardio dos mesmos (Hassona et al., 2015; Noonan, 2014; Stefanuto et al., 2014), especialmente quando existe um atraso maior que um mês (Scully & Kirby, 2014). O atraso de diagnóstico é definido como o período desde o aparecimento de sintomas até ao diagnóstico final (Lombardo et al., 2014).



Figura 7. Os componentes do diagnóstico tardio (Adaptado de Güneri & Epstein, 2014)

Alguma literatura distingue entre o atraso do doente e o atraso do profissional, sendo que o primeiro se define como o tempo decorrido entre a primeira perceção de alguma alteração e a sua apresentação ao profissional de saúde; e o segundo pelo tempo desde a apresentação do doente ao profissional de saúde até à referenciação para o especialista, ou até à realização de biópsia ou cirurgia. Vários fatores que contribuem para o atraso do diagnóstico encontram-se esquematizados na figura 8 (Stefanuto et al., 2014).

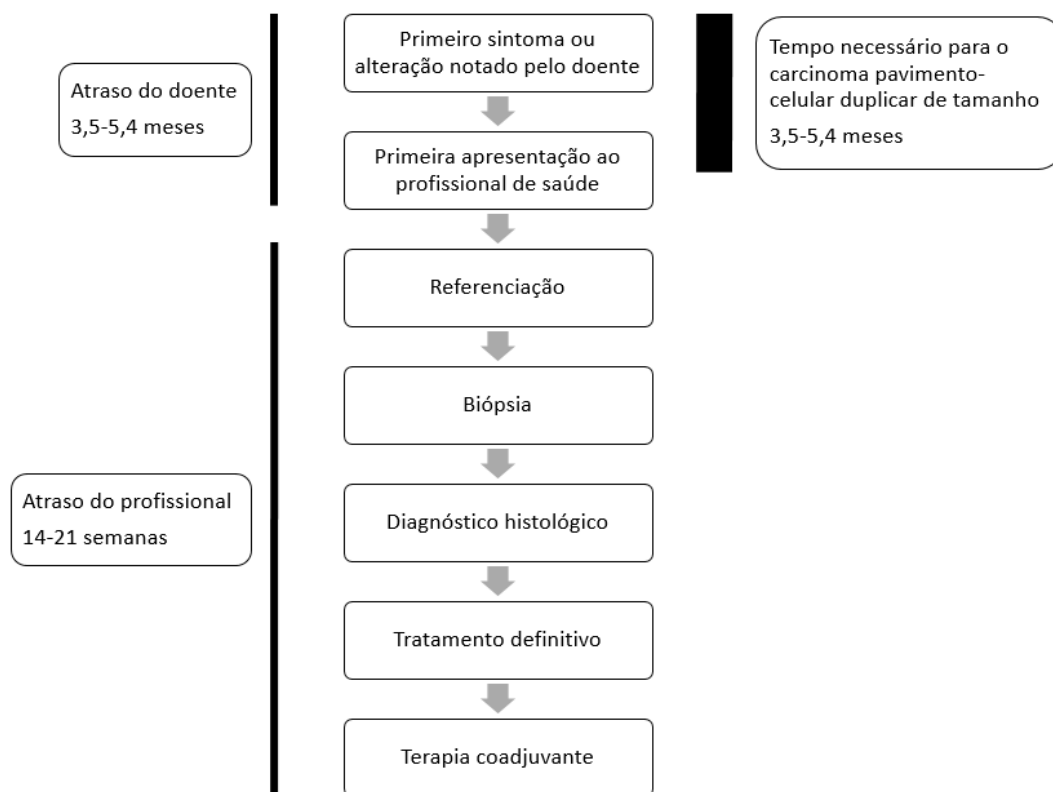


Figura 8. Fatores de influência no atraso do tratamento (Adaptado de Stefanuto et al., 2014)

Sabe-se que o atraso do doente é o que mais contribui para os retardamentos no tratamento do cancro oral, muitas vezes por atribuírem outras causas e etiologias aos sintomas derivados das lesões cancerosas que apresentam (Stefanuto et al., 2014).

Um tempo prolongado de espera para referenciação entre o primeiro sintoma do doente e o diagnóstico definitivo é um fator de risco relevante para a mortalidade do cancro oral (Seoane & Novoa, 2015), progressão e pior prognóstico (Ford & Farah, 2013), além de contribuir para uma maior ansiedade do doente e para um tratamento mais extenso (Lombardo et al., 2014; Nash et al., 2015; Noonan, 2014).

A cavidade oral é facilmente acessível e pode ser examinada com o mínimo desconforto (Hassona et al., 2015; Saleh et al., 2014; Stefanuto et al., 2014), além de existirem inúmeras lesões potencialmente malignas que podem ser detetadas atempadamente, tornando o diagnóstico precoce do cancro oral algo perfeitamente alcançável (Crossman et al., 2016; Güneri & Epstein, 2014; Hassona et al., 2015; Saleh et al., 2014; Stefanuto et al., 2014), no entanto, não é o que se verifica (Stefanuto et al., 2014).

Sabe-se que as lesões mais dolorosas e tumefactas levam a um diagnóstico mais rápido do que as lesões pré-malignas que exigem a familiarização, por parte do profissional de saúde, para a sua variedade de apresentações, muitas das quais mimetizando condições menos severas (Ford & Farah, 2013).

Diversos estudos têm revelado uma falta de conhecimento, por parte dos profissionais de saúde, relativamente aos fatores de risco e exame do cancro oral, revelando um nível inadequado de conhecimento nesta área (Hassona et al., 2015). Ao mesmo tempo, estes mesmos profissionais apresentam um papel relevante no diagnóstico precoce da patologia (Farah et al., 2014; Seoane & Novoa, 2015).

Tendo o conhecimento apropriado de fatores de risco e a aptidão para reconhecer o cancro oral, os médicos dentistas são os profissionais melhor posicionados para a realização de uma triagem oportunista para tais lesões, podendo fornecer o aconselhamento adequado durante o seu exame de rotina ao doente, mesmo no que diz respeito aos benefícios da alteração do estilo de vida, como por exemplo a cessação tabágica (Saleh et al., 2014).

Tem sido demonstrado que, muitas vezes, locais de alto risco como o pavimento da boca, são deixados de lado no exame oral, pelos médicos dentistas, em detrimento da análise de dentes ou próteses (Ford & Farah, 2013).

No Canadá, teorizou-se sobre a existência de uma recente mudança da confiança da população nos médicos dentistas, podendo ser apontada como outra razão para o doente adiar a consulta, muito por culpa de lojas de “branqueamento de dentes” ou “só para higiene oral” que contribuem para a visão da profissão como “negócio primeiro, cuidados de saúde depois” (Stefanuto et al., 2014).

Deve ser realçado que os médicos dentistas estão qualificados para realizar a deteção precoce de lesões cancerosas ou potencialmente cancerosas, além de que, se estas forem rastreadas precocemente, o cancro oral pode ser curado, com um melhor prognóstico e qualidade de vida do que se for tratado *à posteriori* (Stefanuto et al., 2014). O atraso do doente pode ser reduzido pelo auto-exame e por ações de educação da população em geral, principalmente dirigida àquela de alto risco para o cancro oral (indivíduos do sexo masculino, idosos, consumidores intensivos de tabaco e álcool, com uma dieta pobre e um baixo status socioeconómico) (Ford & Farah, 2013; Noonan, 2014). Paralelamente, sabe-se que esta é a mesma população que menos regularmente se apresenta na consulta do médico dentista (Ford & Farah, 2013).

Torna-se, assim, evidente a envolvimento do médico de família na triagem destes doentes, sendo que estes serão visitados com maior regularidade (Ford & Farah, 2013).

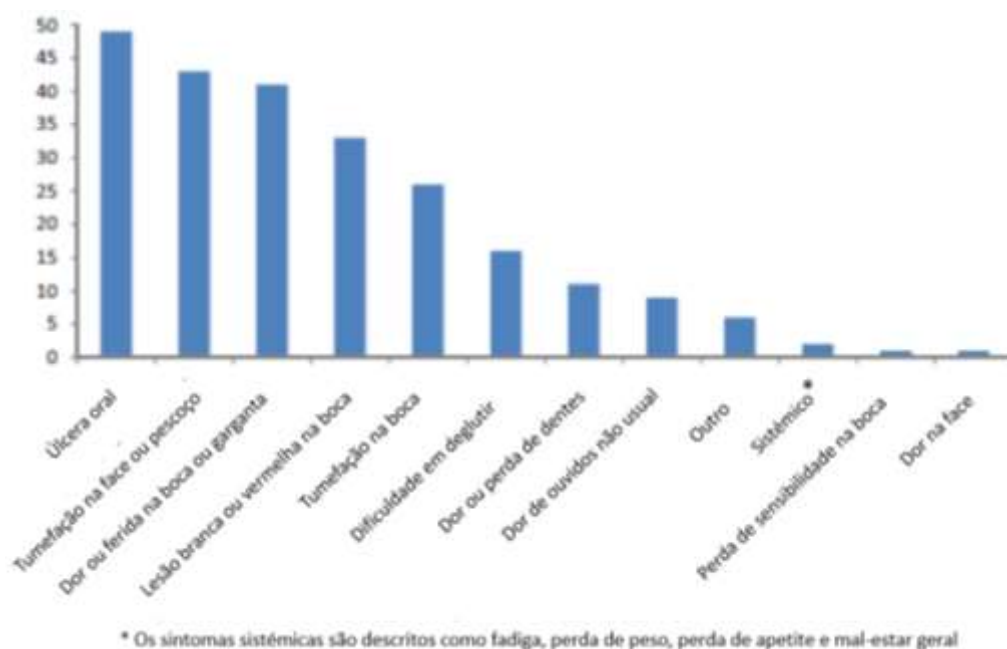


Figura 9. Sintomas referidos que levam ao diagnóstico do cancro oral (Adaptado de Crossman et al., 2016)

No Reino Unido, foram definidos, pelo Departamento de Saúde, prazos específicos para a atendimento e tratamento de doentes com suspeita de cancro oral. Doentes referenciados pela unidade de cuidados de saúde primários devem ser vistos em 14 dias e o tratamento realizado num prazo máximo de 62 dias após a entrada do doente no centro de referência ou 31 dias após a decisão do tratamento a efetuar. A violação destes prazos implica o pagamento de uma multa (Nash et al., 2015). Talvez Portugal beneficiasse de um sistema baseado nestes princípios, visto estar descrito que atrasos no referência de doentes da instituição primária para a secundária estão associados a um triplo aumento da mortalidade (Scully & Kirby, 2014), além de serem frequentes (Noonan, 2014).

Na Noruega, a meta para o tempo entre a primeira apresentação ao especialista e o tratamento definitivo são 30 dias (Stefanuto et al., 2014).

O alerta público para o cancro oral tende a ser pobre (Noonan, 2014). Assim, deverá haver uma ativa consciencialização da população, com vista a aumentar o conhecimento do cancro oral, fatores de risco e prevenção, renovar ações de sensibilização anti-tabágica e anti-alcoólica (Güneri & Epstein, 2014; Saleh et al., 2014; Scully & Kirby, 2014) e encorajar os profissionais de saúde para a procura de cursos de

formação contínua ou a pós-graduação nesta área, permitindo melhorar o seu conhecimento e perícia clínica na deteção e diagnóstico das lesões de cancro oral (Güneri & Epstein, 2014).

Adicionalmente, todas as barreiras do sistema devem ser meticolosamente avaliadas, devendo ser discutidas as soluções mais apropriadas dentro do corpo clínico, com o objetivo de encontrar formas de diminuir os atrasos no diagnóstico, tal como a acessibilidade, a disponibilidade, o custo, o agendamento ou assuntos relativos à própria economia do sistema de saúde (Güneri & Epstein, 2014).

47% dos médicos sente que o seu conhecimento acerca do cancro oral é insuficiente. Para corrigir tal deficiência, a literatura sugere que as faculdades de medicina incluam o cancro oral nos seus planos de estudo curriculares (Stefanuto et al., 2014), algo que em Portugal já acontece.

A identificação de grupos de risco ou a realização de uma triagem oportuna por profissionais treinados são consideradas medidas efetivas, quanto ao custo-benefício, para a promoção do diagnóstico precoce do cancro oral (Saleh et al., 2014).

9.1. Programa de Intervenção Precoce no Cancro Oral

O Projeto de Intervenção Precoce no Cancro Oral (PIPCO) é um projeto que integra médicos de família, médicos dentistas, médicos estomatologistas, médicos hospitalares, hospitais e um laboratório de referência, em vigor desde 1 de março de 2014 e com objetivos de relevância na obtenção de respostas mais eficientes na prevenção primária e secundária do cancro oral (Caderno da OMD; Despacho nº 686/2014, Diário da República, 2.^a série — N.º 10 — 15 de janeiro de 2014).

A intervenção precoce no cancro oral é desencadeada por iniciativa do médico de família, na sequência de duas situações possíveis: pelo rastreio oportuno de utentes de risco ou pelo diagnóstico de lesões malignas ou potencialmente malignas, detetadas pelo mesmo no seguimento de queixa do doente ou referida pelo médico dentista ou estomatologista. (Despacho nº 686/2014, Diário da República, 2.^a série — N.º 10 — 15 de janeiro de 2014).

Na iminência de uma lesão suspeita, é posteriormente emitido um cheque-biópsia para realização de biópsia, caso se justifique, pelo médico aderente, sendo a amostra levada para o laboratório de referência (Despacho nº 686/2014, Diário da República, 2.^a série — N.º 10 — 15 de janeiro de 2014).

Os resultados são enviados via informática ao médico de família e ao médico aderente (Despacho nº 686/2014, Diário da República, 2.ª série — N.º 10 — 15 de janeiro de 2014).

Quando o resultado é histologicamente maligno, é realizada a pesquisa de HPV e o Instituto Português de Oncologia (IPO) da área de residência é informado, procedendo este à marcação da consulta com caráter de urgência. O doente é referenciado pelo médico de família ao IPO da área de residência (Despacho nº 686/2014, Diário da República, 2.ª série — N.º 10 — 15 de janeiro de 2014).

No ano de 2015, assistiu-se a um aumento de cheques biópsia e de cheques diagnóstico, refletindo-se num aumento de diagnóstico de lesões malignas e pré-malignas, ainda que no ano de 2014 só tenham sido contabilizados os meses a partir de março (Portugal Doenças Oncológicas em Números - 2015, DGS, 2016). Os números podem ser observados na tabela seguinte:

Tabela 11. Distribuição do número de cheques diagnóstico e número de cheques biópsia em função da emissão ou utilização em 2014 e 2015 (Portugal Doenças Oncológicas em Números - 2015, DGS, 2016)

PIPCO	2014		2015		2014/2015	
	Nº de	Nº de	Nº de	Nº de	Nº de	Nº de
	cheques	cheques	cheques	cheques	cheques	cheques
	Diagnóstico	Biópsia	Diagnóstico	Biópsia	Diagnóstico	Biópsia
Emitidos	2401	328	3770	676	6171	1004
Utilizados	685	269	1347	658	2059	723

Através do PIPCO foi possível diagnosticar 14 casos de cancro oral em 2014 e 21 casos em 2015. Relativamente a lesões pré-malignas, contam-se 25 detetadas em 2014 e 49 em 2015.

Tabela 12. Distribuição por ARS dos resultados de biópsias positivas

ARS (Administração regional de saúde)	Resultados Positivos	
	2014	2015
ARS Norte	9	14
ARS Centro	2	2
ARS LVT	2	0
ARS Alentejo	1	1
ARS Algarve	0	4
Total	14	21

Nota: Casos reencaminhados para os IPO de referência, via SISO (Sistema de Informação para a Saúde Oral). Todos os casos apresentaram resultado negativo para HPV. Fonte: SISO 2015 (25 de setembro)

Tabela 13. Distribuição por ARS dos resultados de biópsia “potencialmente malignos”

ARS (Administração regional de saúde)	Resultados potencialmente malignos	
	2014	2015
ARS Norte	19	34
ARS Centro	2	7
ARS LVT	3	4
ARS Alentejo	0	0
ARS Algarve	1	4
Total	25	49

Nota: Casos encaminhados pelos médicos de família para os hospitais de referência do utente, via CTH (Consulta a Tempo e Horas). Fonte: SISO, 2015 (25 de setembro)

10. Objetivos e hipóteses experimentais

Este estudo tem o propósito de comparar dados de doentes diagnosticados com carcinoma da língua no IPO, nos anos 2004/2005 e 2014/2015, com vista a avaliar o panorama da doença, reforçando a importância do médico dentista na deteção precoce de lesões malignas e pré-malignas.

Assim sendo, os objetivos específicos são:

- Caracterizar os doentes com carcinoma da língua quanto a aspetos sociodemográficos (idade, género, e distrito de residência) e clínico-patológicos (data de diagnóstico, diagnóstico, localização do tumor, grau de diferenciação celular, estadiamento TNM clínico e patológico, estadio);
- Relacionar dados sociodemográficos e clínicos;
- Comparar a frequência de cada estadio (clínico e patológico) em ambos os períodos;
- Analisar a taxa de sobrevivência de doentes diagnosticados com CL em função das variáveis sociodemográficas e clínicas.

São apresentadas duas hipóteses experimentais para este estudo. Considera-se como hipótese nula a seguinte premissa:

- Não haver relação entre a taxa de sobrevivência e a idade, género, estadios, grau de diferenciação celular, tipo histológico e tipo de tratamento coadjuvante;
- Não haver diferença estatisticamente significativa entre os estadios em 2004/2005 e 2014/2015

A hipótese alternativa apresentada pressupõe:

- Existir relação entre a taxa de sobrevivência e a idade, género, estadios, grau de diferenciação celular, tipo histológico e tipo de tratamento coadjuvante;
- Haver diferença estatisticamente significativa entre os estadios em 2004/2005 e 2014/2015.

II. MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho aborda um estudo retrospectivo, realizado no IPOLFG, com base na análise de dados de doentes tratados a carcinoma da língua, nos anos 2004/2005 e 2014/2015.

O presente estudo teve a aprovação do Conselho de Investigação, da Comissão de Ética e do Conselho de Administração do IPOLFG, em março de 2016, bem como do Conselho Científico e da Comissão de Ética do Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, em maio de 2016.

Foram formuladas solicitações de dados ao Departamento de Informática e Gestão de Dados do IPOLFG e ao Registo Oncológico Regional (ROR), com o intuito de obter dados clínicos dos doentes diagnosticados com Carcinoma da Língua naquela instituição, tendo por base a “International Classification of Diseases, Ninth Revision” (ICD-9), com o código 141.

Estes dados referem-se a informação demográfica, como idade, género, data de diagnóstico, data de último *follow-up* e a detalhes do tumor como o grau de diferenciação, estadio e estadiamento TNM. Averiguou-se ainda o tipo de cirurgia realizada, o tipo de terapia coadjuvante e a data de morte.

Foram determinados como critérios de inclusão os doentes diagnosticados com carcinoma da língua, no IPOLFG, durante os anos de 2004, 2005, 2014 e 2015 e, como critérios de exclusão, os doentes diagnosticados com carcinoma da base da língua.

De forma a simplificar a organização da informação, a variável “tipo de cirurgia” foi dividida em cirurgia *minor* (inclui glossectomia parcial e excisão ou destruição de lesão ou tecido da língua) e cirurgia *major* (glossectomia completa, glossectomia radical e mandibulectomia parcial).

Após a exclusão dos casos de carcinoma da base da língua, a amostra ficou reduzida a 157 casos em 2004/2005 e 156 casos em 2014/2015.

O tratamento estatístico de todos os dados foi realizado com o auxílio do programa *Software Package for Social Sciences*, SPSS, versão 23. Através deste, foram realizadas análises descritivas, cruzamento de variáveis, com aplicação do Teste do Qui-Quadrado e o Teste de Correlação de Pearson, e curvas de sobrevivência pelo Teste de Kaplan-Meier.

Este estudo garante a confidencialidade de todos os dados clínicos nele contidos.

III. RESULTADOS

Na análise de resultados os dados serão apresentados em dois períodos diferentes: um período correspondente aos anos de 2004 e 2005, e outro período correspondente aos anos de 2014 e 2015.

Análise descritiva

A amostra obtida apresenta um total de 157 doentes tratados com carcinoma da língua nos anos de 2004 e 2005, e 156 doentes nos anos de 2014 e 2015, no serviço de Cabeça e Pescoço do IPOLFG.

Na tabela 14 verificamos a predominância do sexo masculino em ambos os períodos analisados, quase o dobro da frequência do sexo feminino em 2014/2015. Confirma-se uma diferença no *ratio* mulher:homem entre os dois períodos, 1:3 em 2004/2005 e 1:2 em 2014/2015, revelando um aumento dos casos no sexo feminino.

Quanto à idade, verifica-se a prevalência da faixa etária acima dos 65 anos em ambos os períodos e o mesmo número de doentes na faixa etária mais jovem, situada abaixo dos 49 anos, com 29 doentes.

Nos anos de 2004 e 2005 a localização prevalente para os carcinomas da língua destes doentes foi a língua SOE (sem outra especificação), com 97 casos, seguida do bordo da língua com 50 casos. Já no período de 2014 e 2015 registou-se 116 casos no bordo da língua e 21 casos presentes na categoria língua SOE. A categoria “Outras” diz respeito a localizações como “Superfície ventral da língua”, “Superfície dorsal da língua” e “Múltiplas subcategorias da língua”.

Quanto ao tipo histológico, a prevalência foi para o carcinoma pavimento-celular em ambos os períodos em análise, com 141 casos em 2004/2005 e 136 casos em 2014/2015. Na categoria “Outros” inserem-se o carcinoma verrucoso, carcinoma de células granulares, carcinoma mucoepidermóide, carcinoma adenoide quístico e linfoma.

Nos anos de 2004/2005, a prevalência do estadió clínico e patológico é a mesma, ou seja, predomina o estadió IV, com 28 doentes no estadió clínico e 54 doentes no estadió patológico. Já no período que compreende os anos de 2014 e 2015 existe uma diferença considerável de prevalência entre o estadió clínico e patológico, sendo que no primeiro prevaleceu o estadió I, com 47 doentes, e no segundo prevaleceu o estadió IV com 51 doentes.

No que diz respeito ao grau de diferenciação celular existe uma variação entre os períodos analisados, uma vez que em 2004/2005 tem-se 52 tumores bem diferenciados e

49 moderadamente diferenciados; em 2014/2015 observam-se 35 tumores bem diferenciados e 56 moderadamente diferenciados.

A cirurgia *minor* prevalece em relação à cirurgia *major*, em ambos os períodos, com 81 casos em 2004/2005 e 99 em 2014/2015.

O exame complementar de diagnóstico mais realizado na amostra analisada foi o raio-x ao tórax e, curiosamente, o número de tomografias axiais computadorizadas (TAC) efetuadas foi o mesmo em 2004/2005 e em 2014/2015.

Tabela 14. Caracterização clínica da amostra por género, faixa etária, localização do tumor, tipo histológico, estadio clínico, estadio patológico e meios complementares de diagnóstico

		2004/2005	2014/2015
Frequência		% (n=157)	% (n=156)
Género	Masculino	75,8% (119)	65,4% (102)
	Feminino	24,2% (38)	34,6% (54)
Faixa etária	0-49 anos	18,5% (29)	18,6% (29)
	50-64 anos	31,8% (50)	37,8% (59)
	≥65 anos	49,7% (78)	43,6% (68)
Localização do tumor	Bordo da língua	31,8% (50)	74,4% (116)
	Língua SOE	61,8% (97)	13,5% (21)
	Outras	6,4% (10)	12,2% (19)
Tipo histológico	Pavimento-celular	92,8% (141)	87% (136)
	Outros	7,2% (11)	13% (20)
Estadio clínico	I	17% (9)	37% (47)
	II	9,4% (5)	15% (19)
	III	20,8% (11)	17,3% (22)
	IV	52,8% (28)	30,7% (39)
Estadio patológico	I	21,4% (24)	34,6% (47)
	II	9,8% (11)	15,4% (21)
	III	20,6% (23)	12,5% (17)
	IV	48,2% (54)	37,5% (51)
Meios complementares de diagnóstico	TAC	25,7% (35)	23,3% (35)
	Ortopantomografia	8,8% (12)	4,7% (7)
	Ecografia cervical	11% (15)	16% (24)
	Raio-x tórax	46,3% (63)	30,7% (46)
	Outros	8,1% (11)	25,3% (38)

Tabela 15. Caracterização patológica da amostra, por fatores relacionados com o tumor: grau de diferenciação celular, tipo de cirurgia realizada e tratamento coadjuvante

		2004/2005	2014/2015
Grau de diferenciação celular	Bem diferenciado	33,1% (52)	22,4% (35)
	Moderadamente diferenciado	31,2% (49)	35,9% (56)
	Pouco diferenciado	5,1% (8)	7,1% (11)
	Desconhecido/Não aplicável	30,6% (48)	34,6% (54)
Tipo de cirurgia	<i>Minor</i>	84,4% (81)	90,8% (99)
	<i>Major</i>	15,6% (15)	9,2% (10)
Tratamento	Radioterapia	67,5% (106)	21,8% (34)
Coadjuvante	Quimioterapia	12,1% (19)	13,5% (21)

A figura 10 mostra a comparação da percentagem de casos diagnosticados nos quatro estadios clínicos (I, II, III e IV), para os diferentes períodos: 2004/2005 e 2014/2015. Note-se o aumento verificado do número de casos de estadios precoces (I e II) e diminuição dos estadios avançados (III e IV).

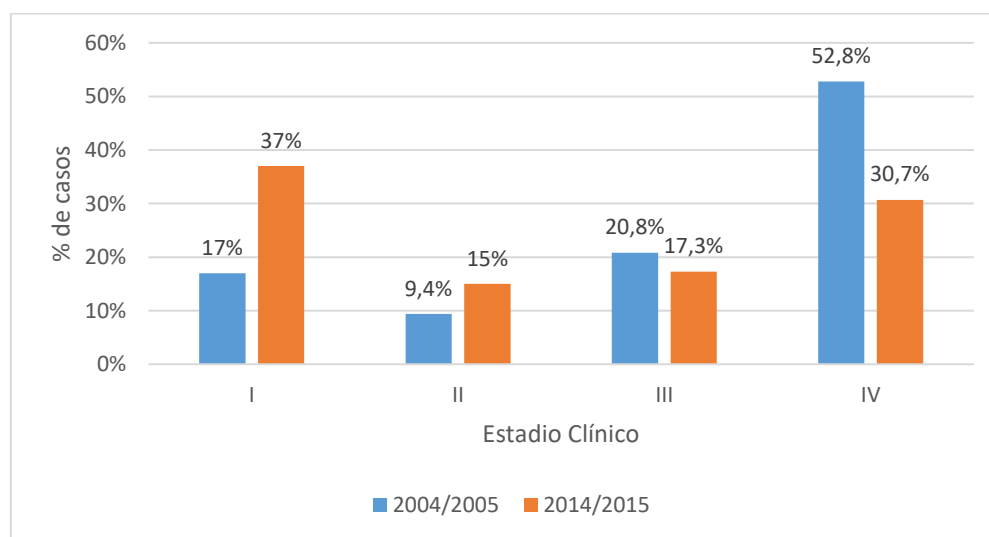


Figura 10. Percentagem de casos diagnosticados em função do estadio clínico (para os períodos de 2004/2005 e 2014/2015)

Quanto à figura 11, podemos avaliar a comparação da percentagem de casos diagnosticados nos diferentes estadios patológicos (I, II, III e IV), para os diferentes

períodos: 2004/2005 e 2014/2015. Igualmente ao que se averiguou para o estadio clínico, verifica-se um aumento do número de casos de estadios precoces (I e II) e diminuição dos estadios avançados (III e IV).

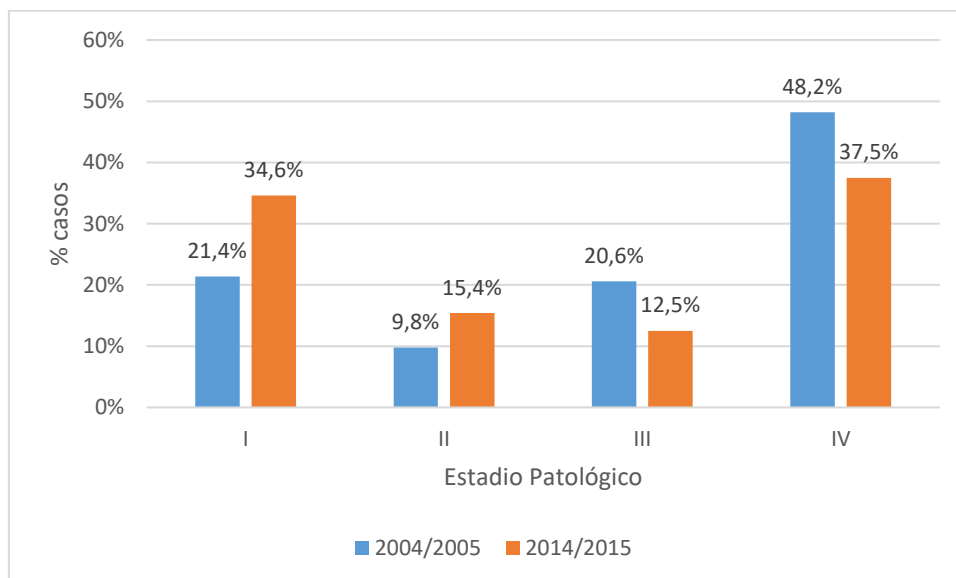


Figura 11. Percentagem de casos diagnosticados em função do estadio patológico (para os períodos de 2004/2005 e 2014/2015)

Procurou-se averiguar a existência de diferenças estatisticamente significativas entre o estadio clínico em 2004/2005 e em 2014/2015, o qual se confirmou existir ($p=0,013$; ou seja, $p<0,05$).

Também para o estadio patológico foi possível observar a presença de diferenças estatisticamente significativas quando comparamos os períodos em análise ($p=0,025$).

Relativamente ao tratamento, tentou-se perceber também se existia diferença estatisticamente significativa entre os dois períodos em análise, o qual se confirmou ($p<0,001$). Tal como explicitado na tabela 17, verifica-se um aumento de intervenções cirúrgicas e uma diminuição de tratamentos coadjuvantes durante o segundo período, em relação ao primeiro:

Tabela 16. Distribuição do tipo de tratamento realizado

	2004/2005	2014/2015
Cirurgia	62% (95)	82% (117)
Cirurgia+Radioterapia	37% (56)	10% (15)
Cirurgia+Radioterapia+Quimioterapia	1% (2)	8% (11)

Ainda no âmbito da terapêutica, procurou-se averiguar quantos doentes tinham realizado radioterapia e quimioterapia em função do estadio tumoral que apresentavam. Foi encontrada diferença estatisticamente significativa para a relação entre o estadio patológico e a realização de radioterapia em ambos os períodos ($p < 0,001$ e $p = 0,013$; respetivamente). Quanto à quimioterapia, os resultados não podem ser avaliados devido às limitações do teste estatístico. Os resultados encontram-se esquematizados nas figuras 10, 11, 12 e 13.

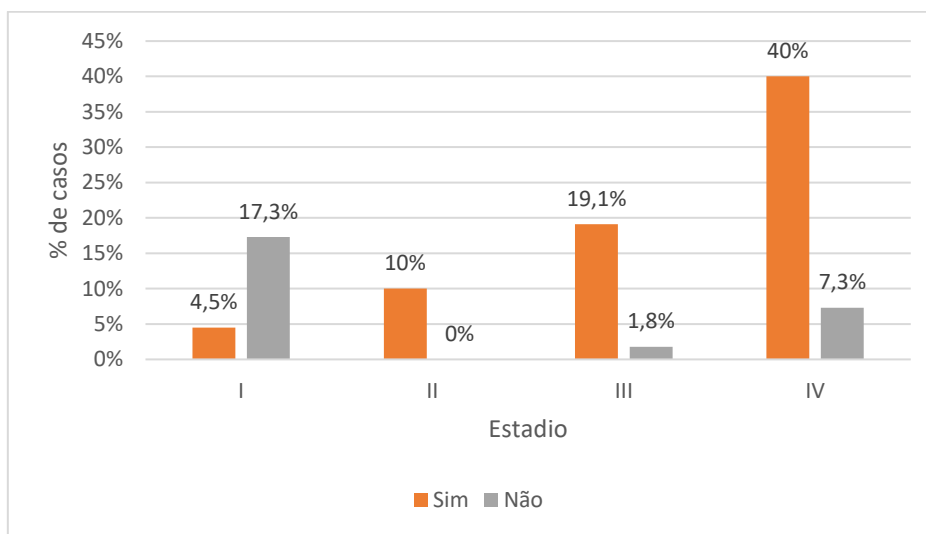


Figura 12. Distribuição de doentes que realizaram radioterapia coadjuvante em função do estadio tumoral (2004/2005)

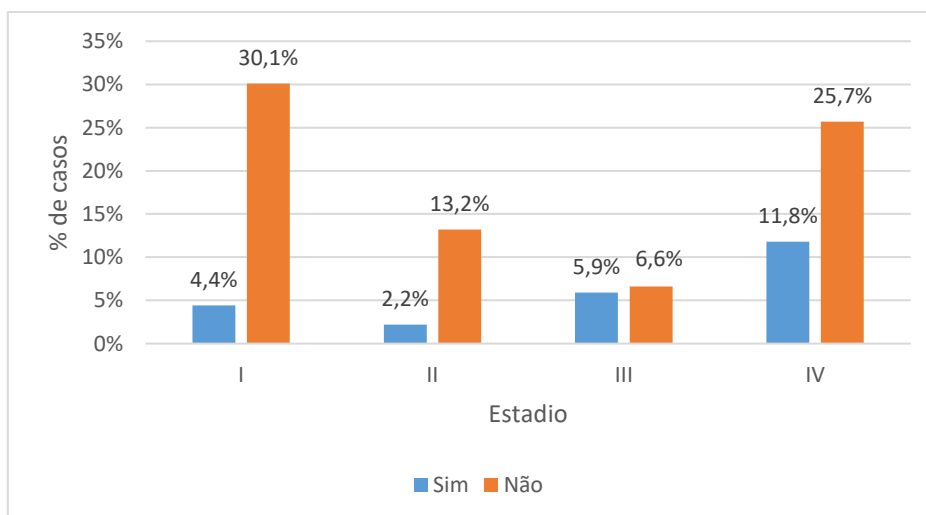


Figura 13. Distribuição de doentes que realizaram radioterapia coadjuvante em função do estadio tumoral (2014/2015)

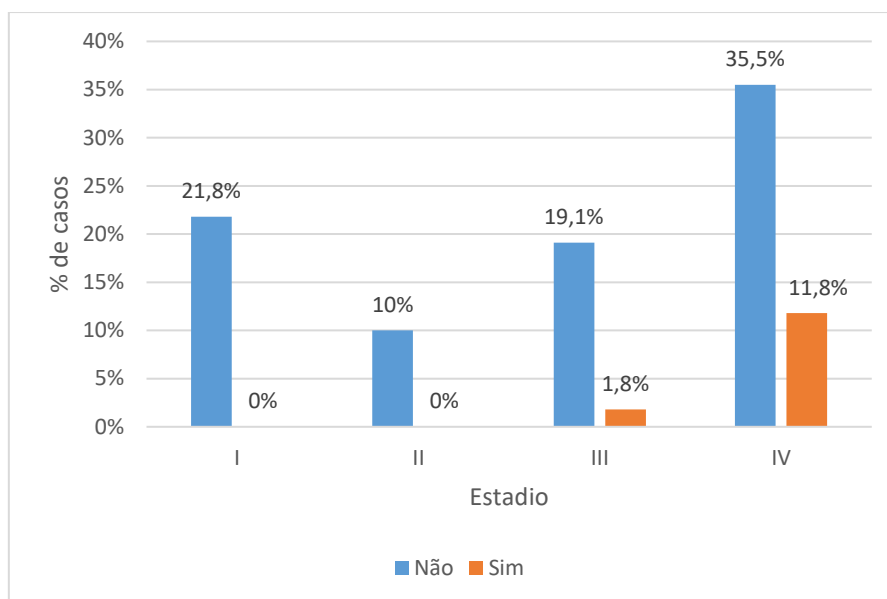


Figura 14. Distribuição de doentes que realizaram quimioterapia coadjuvante em função do estadio tumoral (2004/2005)

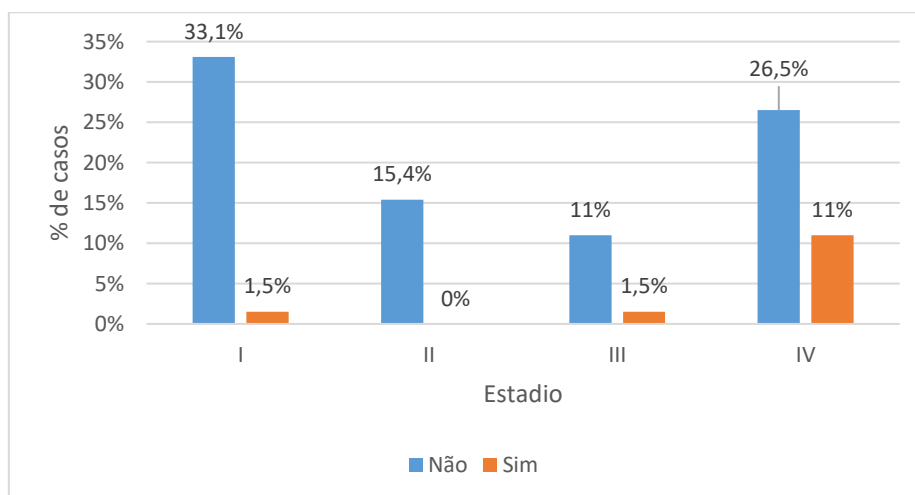


Figura 15. Distribuição de doentes que realizaram quimioterapia coadjuvante em função do estadio tumoral (2014/2015)

A variação de casos do género masculino e feminino para ambos os períodos encontra-se esquematizada na figura 16. É possível verificar um aumento (42,11%) de casos do sexo feminino e uma diminuição (-14,29%) para o sexo masculino.

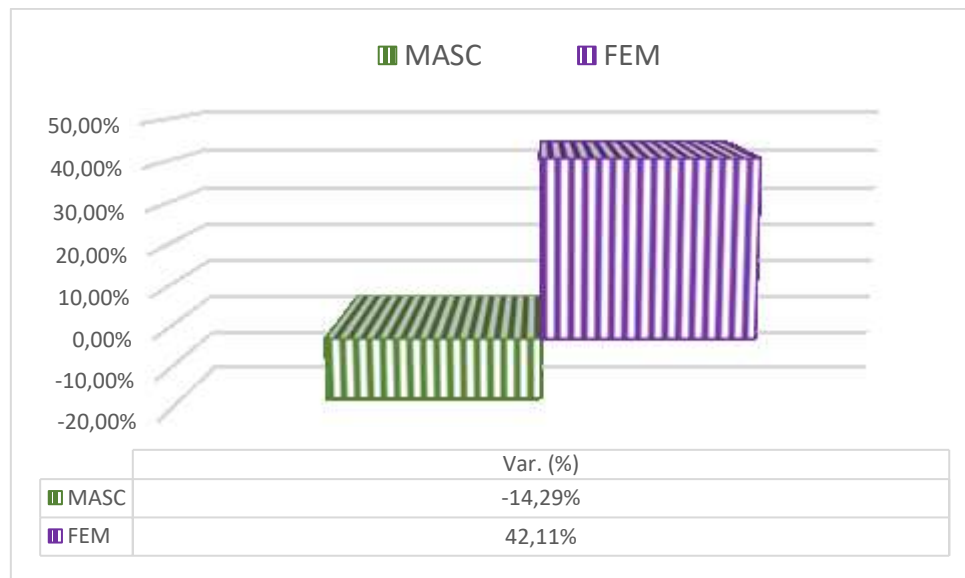


Figura 16. Variação de casos do género masculino e feminino para ambos os períodos (2004/2005 e 2014/2015)

Testes de sobrevivência de Kaplan-Meier

Através da amostra estudada, verificou-se que, para um mesmo período de análise (20 meses), a taxa de sobrevivência é de 60% para os anos de 2004/2005 e de 80% para 2014/2015.

A sobrevivência a 5 anos pode apenas ser observada nos casos de 2004/2005 e situa-se nos 39%.

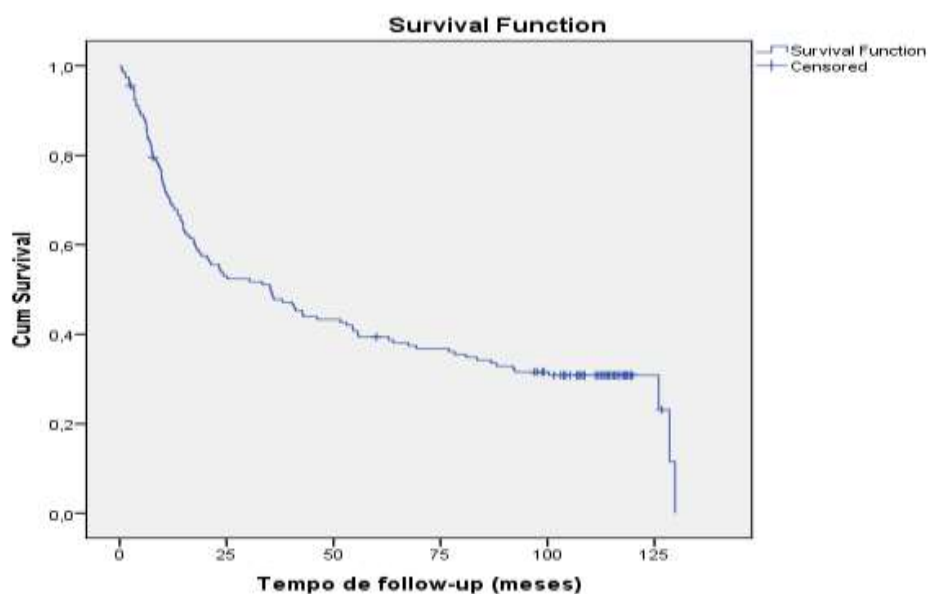


Figura 17. Curva de sobrevivência até à data atual (doentes diagnosticados em 2004/2005)

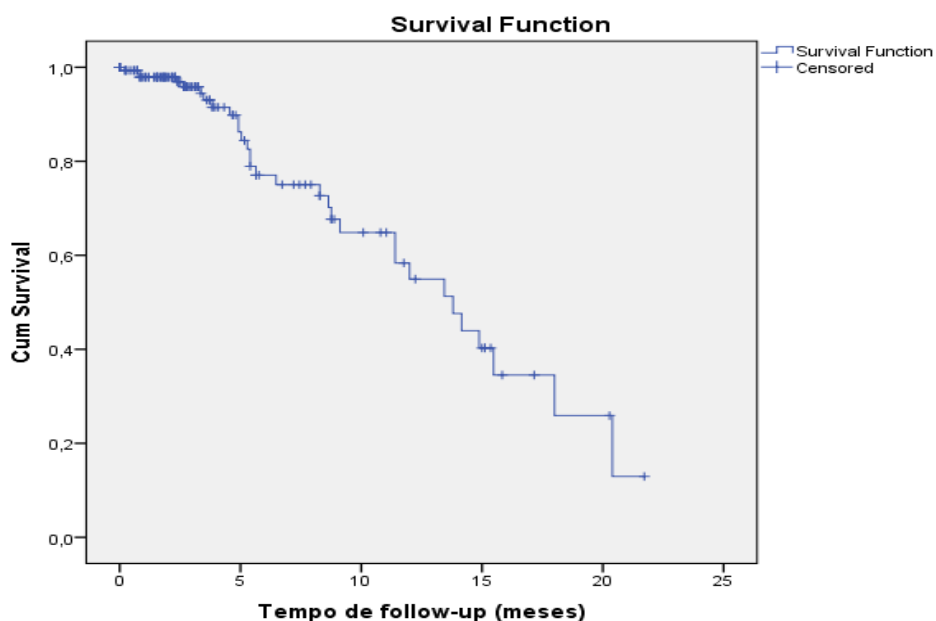


Figura 18. Curva de sobrevivência até junho de 2016 (doentes diagnosticados em 2014/2015)

Quando atentamos à taxa de sobrevivência em função do estadio, verificamos que existe diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Confirmamos que tumores no estadio I estão associados a uma sobrevida maior que em estadio IV, tal como se verifica na figura 18.

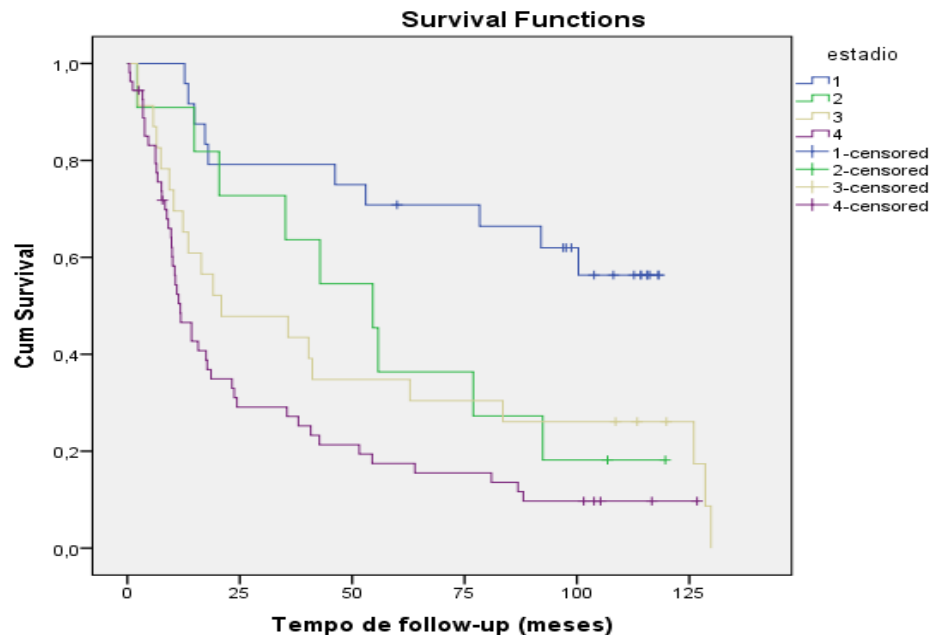


Figura 19. Curvas de sobrevivência em função do estadio tumoral (I, II, III e IV) (doentes diagnosticados em 2004/2005)

Relativamente à realização ou não de radioterapia, verificamos a existência de diferenças com significado estatístico ($p < 0,001$) na sua influência na sobrevivência dos doentes, conforme mostra a figura 19.

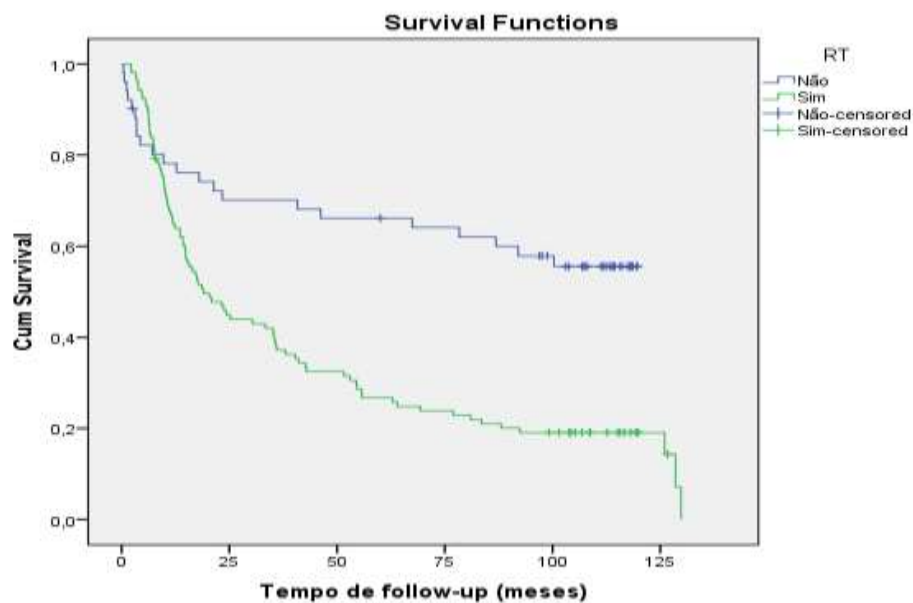


Figura 20. Curvas de sobrevivência em função da realização ou não de radioterapia (doentes diagnosticados em 2004/2005)

No presente estudo, a realização ou não de cirurgia apresenta diferenças significativamente estatísticas ($p < 0,001$) no que diz respeito à sua influência na sobrevida dos doentes, conforme se pode verificar na figura 20. Demonstra-se que doentes que realizem cirurgia terão maior sobrevida do que os que não realizam.

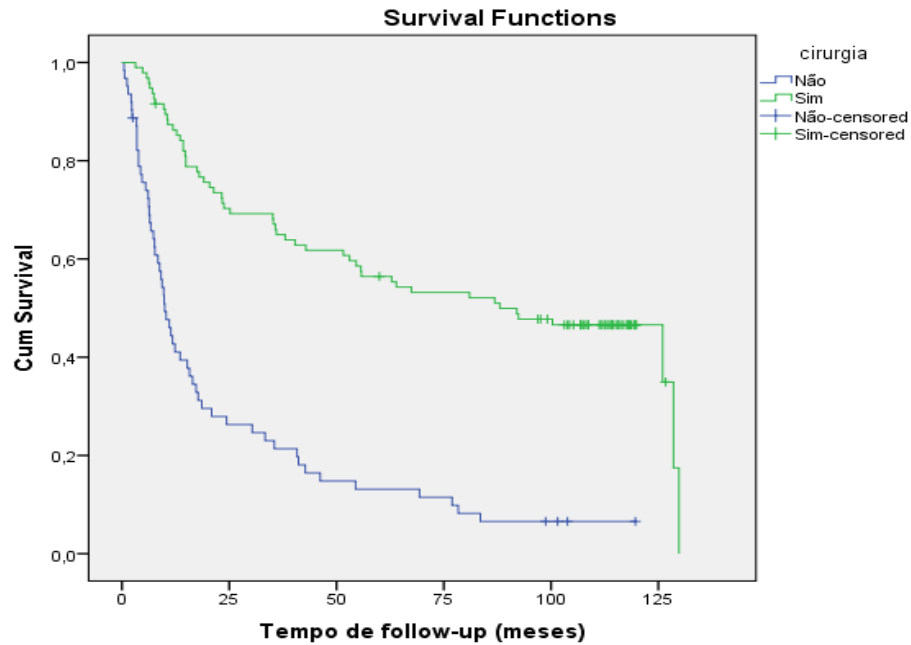


Figura 21. Curvas de sobrevivência em função da realização ou não de cirurgia (doentes diagnosticados em 2004/2005)

IV. DISCUSSÃO

O objetivo primordial deste estudo foi averiguar o estado atual dos doentes diagnosticados com carcinoma da língua, no IPOLFG, tendo sido analisadas várias características relativas ao doente e ao tumor. Como termo de comparação, teve-se por base as mesmas características de um igual período (2 anos) de há 10 anos atrás (2004/2005). Pretende-se verificar se os esforços que têm sido feitos para a consciencialização do cancro oral, nomeadamente no que diz respeito à deteção precoce e aos hábitos tabágicos e alcoólicos, bem como a introdução de programas de intervenção como o PIPCO, têm conduzido a um diagnóstico atempado das lesões e a uma redução da mortalidade.

A análise sociodemográfica do presente estudo não se afasta muito da realizada em estudos similares. Há uma clara prevalência de carcinoma da língua em homens (65,4% e 75,8%, para os respetivos períodos), ainda que, no sexo feminino, este número tenha aumentado, quando comparamos períodos (24,2% em 2004/2005 e 34,6% em 2014/2015). Este resultado está concordante com os estudos realizados por Li (2013), Sutandyo (2014), Thiagarajan (2014), Almangush (2014), Almangush (2015) e Krishnatreya (2015). Apenas Almangush (2014) aponta uma maior prevalência de carcinoma da língua no sexo feminino. No entanto, restringe a sua amostra a estadios precoces (T1/T2N0M0).

No nosso estudo, verifica-se que a idade de maior prevalência se situa acima dos 65 anos, número que vai ao encontro dos estudos realizados por Almangush (2014), Almangush (2015) e Krishnatreya (2015), ainda que discorde de resultados obtidos por Li (2013) e Sutandyo (2014), onde a prevalência se encontra na faixa etária entre os 40 e os 64 anos, no primeiro, e entre os 31-40 anos, no segundo. Em todo o caso, será interessante verificar que, comparado com o período 2004/2005, existiu um aumento (6%) de casos na faixa etária entre os 50 e os 64 anos, bem como uma diminuição ($\approx 6\%$) na faixa etária acima dos 65 anos.

Sabe-se que as localizações da língua mais afetadas pelo carcinoma pavimento-celular são os bordos laterais e os 2/3 anteriores da língua. No presente estudo, verificamos que, para o período de 2004/2005, a localização mais afetada foi a “Língua SOE”. Embora estatisticamente seja esta a localização mais frequente, importa referir que a recolha de dados nos anos de 2004/2005, pelo IPOLFG, estava ainda em fase inicial,

sendo que muitos dos casos que se encontram caracterizados como “Língua SOE” poderão tratar-se de “Bordo da Língua”. Efetivamente, para o período de 2014/2015, o bordo da língua é a região mais afetada, informação que corrobora a literatura (Albuquerque, 2012; Chi, 2015).

O carcinoma pavimento-celular foi o tipo histológico mais frequente nos dois períodos analisados neste estudo (92,8% e 87%, respetivamente), confirmando a informação presente na literatura, nomeadamente nos trabalhos de Montero (2015), Omar (2015) e Taghavi (2015).

Relativamente ao grau de diferenciação tumoral, verifica-se a prevalência de tumores moderadamente diferenciados em ambos os períodos em análise, resultado que é consensual com o encontrado na literatura (Alhadi Almangush et al., 2015; Bektas-kayhan et al., 2014; Thiagarajan et al., 2014).

Quando atentamos ao tipo de cirurgia realizado, verificamos que, para ambos os tempos analisados, a cirurgia *minor* foi preferida relativamente à cirurgia *major* (84% dos casos em 2004/2005 e 90% dos casos em 2014/2015). O único estudo de que dispomos, que contém dados relativos ao tipo de cirurgia realizada, Li (2013), revela uma discordância com os nossos dados. De facto, e tal como no presente estudo, o autor divide os tipos de cirurgia em dois: cirurgia *major* e cirurgia *minor*, incluindo no primeiro grupo procedimentos como glossectomia completa/radical e mandibulectomia e, no segundo, atos cirúrgicos como excisão/destruição da lesão e glossectomia parcial (ambos com ou sem EGC). Nesse estudo, Li (2013) obtém maior número de cirurgias *major* do que cirurgias *minor* (18,5% de cirurgias *minor* vs 81,5% de cirurgias *major*), e bastante diferentes dos encontrados no nosso estudo, ainda que a sua amostra seja maior (719 casos). Nesse mesmo estudo, onde 55,6% da amostra se encontra na faixa etária entre os 40 e os 64 anos, é ainda referido que os doentes jovens e com um melhor estado de saúde permitem procedimentos cirúrgicos mais extensos, podendo ser esta uma das explicações para a diferença encontrada. A própria inclusão de casos nos grupos *major* e *minor* pode também ser realizada de forma diferente, uma vez que uma pequena osteotomia pode eventualmente ser considerada cirurgia *major*, por se tratar de remoção cirúrgica de osso.

Em relação ao tratamento com ou sem terapia coadjuvante, verifica-se um predomínio da cirurgia sem terapia coadjuvante em ambos os períodos, algo que é compatível com o estudo de Fang (2014), mas discordante do estudo de Sutandyo (2014), onde se constata que mais de metade dos doentes se encontrava em estadios avançados e, portanto, com lesões inoperáveis.

Quando analisamos o estadió clínico, verificamos que existe diferença estatisticamente significativa no que diz respeito à comparação entre 2004/2005 e 2014/2015 ($p=0,013$; ou seja, $p<0,05$). Neste assunto, importa referir que, se atentarmos ao estadió I, conseguimos perceber que em 2004/2005 tínhamos 17% de tumores nessa categoria, enquanto em 2014/2015 temos 37%, ou seja, mais do dobro. Quanto ao estadió II, observa-se também um aumento do número de casos na atualidade (de 9,4%, em 2004/2005, para 15% em 2014/2015). Deve ser ainda destacado que, no estadió IV (no qual se incluem IVa, IVb e IVc) se observa uma diminuição de 52,8% em 2004/2005 para 30,7% em 2014/2015, bem como no estadió III (20,8% em 2004/2005 para 17,3% em 2014/2015). Estes dados, enfatizam a prevalência de casos em estadió I na atualidade (2014/2015), quando comparamos com o que aconteceu há 10 anos atrás, onde prevaleceu o estadió IV.

Em relação ao estadió patológico, encontrou-se igualmente diferença estatisticamente significativa entre os dois períodos em análise ($p=0,025$; ou seja, $p<0,05$). Embora deva ser valorizado o aumento de casos de estádios precoces (I e II) conjuntamente à diminuição dos estádios avançados, a maior parte dos casos encontra-se no estadió IV (48,2% dos casos em 2004/2005 e 37,5% dos casos em 2014/2015), informação que é coincidente com outros estudos, nomeadamente os de Thiagarajan (2014), Sutandyo (2014), Bektas-Kayhan (2014) e Krishnatreya (2015). Estes dados podem sugerir que, ainda que se possam observar melhorias consideráveis no que diz respeito à percentagem de estádios precoces encontrados, efetivamente, o carcinoma da língua continua a ser diagnosticado, maioritariamente, em estádios avançados, com as respetivas consequências inerentes e já referidas ao longo deste trabalho.

No cruzamento das variáveis “Estadió patológico” e “Radioterapia”, as diferenças foram estatisticamente significativas para ambos os períodos em análise ($p<0,001$ em 2004/2005 e $p=0,013$ em 2014/2015), confirmando a questão de que, quanto maior o estadió tumoral, maior a tendência de realização de radioterapia.

McDowell et al. (2014) afirma que a terapêutica *standard* recomendada para os tumores T4 é a cirurgia, seguida de radioterapia ou quimioterapia. Procurou-se avaliar, nesta amostra, a relação entre a quimioterapia e o estadió patológico, e ainda que os resultados não possam ser avaliados em nenhum dos períodos analisados, tendo em conta as limitações do teste estatístico, é perceptível que a maioria dos doentes que realizaram quimioterapia se encontravam no estadió IV.

Relativamente às curvas de sobrevivência, foram apenas encontradas diferenças estatisticamente significativas para os doentes de 2004/2005, uma vez que os doentes de 2014/2015 tinham pouco tempo de *follow-up*.

Diversos estudos têm-se debruçado sobre a influência do género na sobrevivência, muitos deles concluindo um *outcome* mais favorável para o género feminino (Thiagarajan et al., 2014). O presente estudo, corrobora esta informação, apresentando diferença estatisticamente significativa no que diz respeito à relação entre o género e a sobrevivência, para o período analisado de 2004/2005 ($p=0,005$; ou seja, $p<0,05$), concordando com o estudo realizado por Thiagarajan (2014), mas contrariando os trabalhos de Almangush (2014) e Garavello (2008). Numa análise da sobrevivência a 5 anos, observamos na nossa amostra uma taxa de 60% para o género feminino e de 33% no género masculino.

Estudos recentes têm vindo a demonstrar a ausência de significado estatístico no que diz respeito à influência da idade na sobrevivência, ainda que permaneça um assunto controverso (Sutandyo et al., 2014). No nosso estudo, também não encontramos diferenças estatisticamente significativas para a relação entre as duas variáveis em nenhum dos períodos analisados ($p=0,178$ e $p=0,670$, respetivamente), resultados que vão ao encontro de estudos realizados por Almangush (2014), Sutandyo (2014), e Fang (2014). Apenas um estudo apontou a idade como fator de influência na sobrevivência (Thiagarajan et al., 2014). No entanto, trata-se de um estudo com, sensivelmente, o dobro da amostra.

Sabe-se que o estadio em que o tumor se encontra é um dos fatores preponderantes na avaliação da sobrevivência do doente (Montero, 2015). Na amostra estudada, para o período de 2004/2005, encontrou-se diferenças estatisticamente significativas para esta mesma circunstância ($p<0,001$), demonstrando que, quanto maior o estadio tumoral, menor a sobrevivência. Este resultado é consensual com a literatura, mas contraria o estudo realizado por Sutandyo (2014), ainda que nele seja mencionado que, apesar do resultado não ser estatisticamente significativo, existe uma sobrevivência claramente menor para estadios avançados (cerca de 10 meses de diferença).

Na amostra estudada, foi também avaliada a influência do grau de diferenciação na sobrevida do doente, que não mostrou diferenças estatisticamente significativas em nenhum dos períodos. Estes dados concordam com os dois estudos realizados por Almangush et al (2015).

A realização ou não de cirurgia foi também analisada quanto à sua influência na sobrevivência. Esta mostrou diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,001$, em 2004/2005), demonstrando que os doentes que realizem cirurgia apresentam uma maior sobrevida do que aqueles que não realizam. Tal como nos mostra a bibliografia (Sutandyo et al., 2014), este dado pode, eventualmente, ser explicado pela grande maioria dos tumores operáveis serem T1 e T2 e estarem, *per se*, associados a um melhor *outcome*, ao contrário dos tumores T3 e T4.

Em relação à influência da realização ou não de radioterapia na sobrevivência, o estudo, para o período de 2004/2005, encontrou diferença estatisticamente significativa para a relação entre estas duas variáveis ($p < 0,001$). De uma forma geral, doentes que realizem radioterapia terão uma menor taxa de sobrevivência do que aqueles que não realizem. Tal pode ser explicado pelo facto de a maioria dos doentes que realiza radioterapia estar associado a estadios avançados (III e IV), estando por isso, estes casos, à partida, destinados a um pior *outcome*.

Através da amostra estudada, verificou-se que, para um mesmo período de análise (20 meses), a taxa de sobrevivência é de 60% para o período de 04/05 e de 80% para o período 14/15. Este aumento da sobrevida (de 20%), está sobretudo relacionado com o aumento do número de casos dos estadios precoces, já demonstrado.

V. CONCLUSÕES

Os dados presentes neste estudo demonstram que o cancro da língua continua a ser o mais frequente da cavidade oral e que a sua frequência não diminuiu quando comparamos com um período de há dez anos atrás. É possível ainda concluir que afeta mais o género masculino e a faixa etária acima dos 65 anos. Verificou-se ainda um aumento do *ratio* mulher:homem, existindo na atualidade mais casos no género feminino do que há 10 anos atrás. O carcinoma pavimento-celular continua a ser o tipo histológico mais frequente e a localização predominante é o bordo da língua.

O estadio em que são diagnosticados continua a ser o mais elevado (IV), onde se reconhece o maior número de casos de doentes a realizar radioterapia e quimioterapia. Neste mesmo estadio, a sobrevida encontra-se consideravelmente diminuída relativamente aos estadios inferiores, remetendo para a importante questão do diagnóstico precoce do cancro oral.

Ainda que o estadio à data do diagnóstico permaneça o mais elevado, importa evidenciar o aumento comprovado dos casos em estadios precoces (I e II) e a diminuição de casos em estadios avançados (III e IV), em relação a 2004/2005, demonstrando uma tendência para a inversão do padrão de estadios tumorais no cancro lingual. Esta inversão vem comprovar a eficácia de vários anos de empenho de várias entidades para a melhoria do panorama do cancro oral em Portugal e no mundo, através de melhorias no sistema de referenciamento de doentes, sensibilização para fatores de risco e programas nacionais como o PIPCO.

Diversos esforços devem continuar a ser feitos por parte das entidades de saúde, médicos, médicos dentistas e prestadores de saúde em geral, com o intuito de sensibilizar a população para o flagelo do cancro oral e para as suas consequências, reforçando a importância do autoexame e dos fatores de risco.

Tendo em conta a comprovada relação entre o estadio e a sobrevivência, todos os clínicos, essencialmente médicos e médicos dentistas, devem estar conscientes do seu importante papel no diagnóstico precoce de lesões malignas e pré-malignas, bem como do célere referenciamento que deve ser feito. Sendo que este estudo está restrito a dados estatísticos e apenas a um centro de referência, mais estudos multicêntricos devem ser realizados de forma a aumentar a evidência científica, com o intuito de acrescentar informação de relevância a este tema.

BIBLIOGRAFIA

AJCC Cancer Staging Handbook. (2010) (7^a). Chicago: Springer.

Albuquerque, R., López-lópez, J., Jané-salas, E., Rosa-santos, J., & Ibrahim, C. (2012).

A pioneering epidemiological study investigating the incidence of squamous cell carcinoma of tongue in a Portuguese population, *17*(4), 550–554.

<http://doi.org/10.4317/medoral.17746>

Albuquerque, R., López-lópez, J., Marí-roig, A., Jané-salas, E., Chimenos-küstner, E.,

& Santos, J. R. (2011). Relationship Between Squamous Cell Carcinoma of the Anterior Two Thirds of the Tongue and Removable Denture Use - A Pioneer Study in a Portuguese Population, *22*, 410–414.

Albuquerque, R., López-lópez, J., Marí-roig, A., Jané-salas, E., Roselló-llabrés, X., &

Santos, J. R. (2011). Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma (OTSCC): Alcohol and Tobacco Consumption versus Non- Consumption . A Study in a Portuguese Population, *22*(6), 517–521.

Almangush, A., Bello, I. O., Coletta, R. D., Mäkitie, A. A., Mäkinen, L. K., Kauppila, J.

H., ... Salo, T. (2015). For early-stage oral tongue cancer, depth of invasion and worst pattern of invasion are the strongest pathological predictors for locoregional recurrence and mortality. *Virchows Archiv*, *467*(1), 39–46.

<http://doi.org/10.1007/s00428-015-1758-z>

Almangush, A., Bello, I. O., Keski-Säntti, H., Mäkinen, L. K., Kauppila, J. H., Pukkila,

M., ... Salo, T. (2014). Depth of invasion, tumor budding, and worst pattern of invasion: Prognostic indicators in early-stage oral tongue cancer. *Head & Neck*, *36*(6), 811–818.

Almangush, A., Coletta, R. D., Bello, I. O., Bitu, C., Ma, L. K., Laranne, J., ... Kosma,

V. (2015). A simple novel prognostic model for early stage oral tongue cancer. *International Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, (October 2014), 143–150.

<http://doi.org/10.1016/j.ijom.2014.10.004>

Bektas-kayhan, K., Karagoz, G., Kesimli, M. C., Karadeniz, N., Meral, R., Altun, M., &

Unur, M. (2014). Carcinoma of the Tongue : A Case-control Study on Etiologic Factors and Dental Trauma, *15*, 2225–2229.

Bello, I. O., Soini, Y., & Salo, T. (2010a). Prognostic evaluation of oral tongue cancer :

Means , markers and perspectives (I). *Oral Oncology*, *46*(9), 630–635.

<http://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2010.06.006>

- Bello, I. O., Soini, Y., & Salo, T. (2010b). Prognostic evaluation of oral tongue cancer : Means , markers and perspectives (II). *Oral Oncology*, 46(9), 636–643.
<http://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2010.06.008>
- Blyth, K. M., McCabe, P., Heard, R., Clark, J., Madill, C., & Ballard, K. J. (2014). Cancers of the Tongue and Floor of Mouth: Five-Year File Audit Within the Acute Phase. *American Journal of Speech-Language Pathology*, 23, 668–679.
<http://doi.org/10.1044/2014>
- Cha, H. J., & Yim, H. (2013). The accumulation of DNA repair defects is the molecular origin of carcinogenesis. *Tumor Biology*, 34(6), 3293–3302.
<http://doi.org/10.1007/s13277-013-1038-y>
- Chhabra, N., Chhabra, S., & Sapra, N. (2015). Diagnostic Modalities for Squamous Cell Carcinoma: An Extensive Review of Literature-Considering Toluidine Blue as a Useful Adjunct. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, 14(2), 188–200.
<http://doi.org/10.1007/s12663-014-0660-6>
- Chi, A. C., Day, T. A., & Neville, B. W. (2015). Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma — an update. *Cancer Journal for Clinicians*, 65(5), 401–421. <http://doi.org/10.3322/caac.21293>.
- Collins, K., Jacks, T., & Pavletich, N. P. (1997). The cell cycle and cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(7), 2776–2778. <http://doi.org/10.1073/pnas.94.7.2776>
- Crossman, T., Warburton, F., Richards, M. A., Smith, H., Ramirez, A., & Forbes, L. J. L. (2016). Role of general practice in the diagnosis of oral cancer. *British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 54(2), 208–212.
<http://doi.org/10.1016/j.bjoms.2015.11.003>
- El-Mofty, S. K. (2014). Histopathologic risk factors in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma variants: An update with special reference to HPV-related carcinomas. *Medicina Oral, Patologia Oral Y Cirugia Bucal*, 19(4).
<http://doi.org/10.4317/medoral.20184>
- Fang, Q., Shi, S., Liu, F., & Sun, C. (2014). Tongue squamous cell carcinoma as a possible distinct entity in patients under 40 years old, 2099–2102.
<http://doi.org/10.3892/ol.2014.2054>
- Farah, C., Simanovic, B., & Dost, F. (2014). Oral cancer in Australia 1982 – 2008 : a growing need for opportunistic screening and prevention, 349–359.
<http://doi.org/10.1111/adj.12198>

- Ferlay, J., Steliarova-Foucher, E., Lortet-Tieulent, J., Rosso, S., Coebergh, J. W. W., Comber, H., ... Bray, F. (2012). GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: [Http://globocan.iarc.fr](http://globocan.iarc.fr), Acedido Em 28/04/2016.
<http://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.12.027>
- Forastiere, A., Koch, W., Trotti, A., & Sidransky, D. (2001). Head and Neck Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 345(26), 1890–900.
- Ford, P. J., & Farah, C. S. (2013). Early detection and diagnosis of oral cancer : Strategies for improvement. *Journal of Cancer Policy*, 1(1–2), e2–e7.
<http://doi.org/10.1016/j.jcpo.2013.04.002>
- Ganci, F., Sacconi, A., & Blandino, G. (2012). Molecular genetics and biology of head and neck squamous cell carcinoma: implications for diagnosis, prognosis and treatment. Retrieved from <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/31100.pdf>
- Georgopoulos, R., & Liu, J. C. (2015). Examination of the Patient with Head and Neck Cancer Oral cavity Larynx Nasopharynx Oropharynx Neck Salivary Malignancies. *Surgical Oncology Clinics of NA*, 24(3), 409–421.
<http://doi.org/10.1016/j.soc.2015.03.003>
- Güneri, P., & Epstein, J. B. (2014). Late stage diagnosis of oral cancer : Components and possible solutions, 50, 1131–1136.
<http://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2014.09.005>
- Hassona, Y., Scully, C., Shahin, A., Maayta, W., & Sawair, F. (2015). Factors Influencing Early Detection of Oral Cancer by Primary Health-Care Professionals. <http://doi.org/10.1007/s13187-015-0823-2>
- Hilly, O., Shkedy, Y., Hod, R., Soudry, E., Mizrachi, A., Hamzany, Y., ... Shpitzer, T. (2013). Carcinoma of the oral tongue in patients younger than 30 years : Comparison with patients older than 60 years. *Oral Oncology*, 49(10), 987–990.
<http://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2013.07.005>
- Hussain, R., Jamshed, A., Iqbal, H., Usman, S., Irfan, M., Bakar, A., & Bhatti, H. (2016). Long term survival and impact of various prognostic factors in T1 , T2 oral tongue cancer in Pakistan, 187–193.
- Jadhav, K. B., & Gupta, N. (2013). Clinicopathological prognostic implicators of oral squamous cell carcinoma: Need to understand and revise. *North American Journal of Medical Sciences*, 5(12), 671–679. <http://doi.org/10.4103/1947-2714.123239>

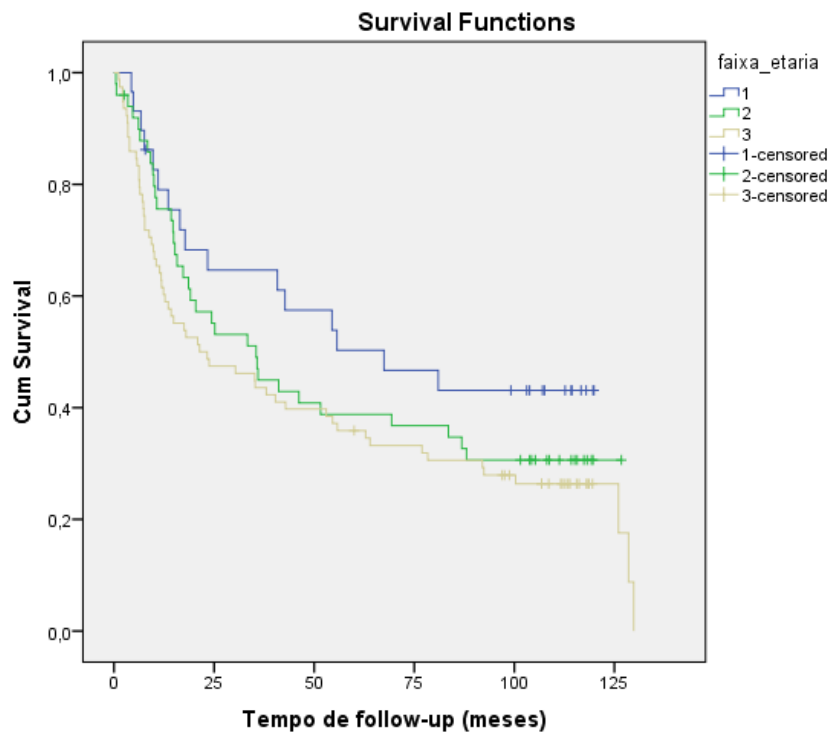
- Kajee, Y., Pelteret, J. V, & Reddy, B. D. (2013). The biomechanics of the human tongue, (January), 492–514. <http://doi.org/10.1002/cnm>
- Kastan, M. B., & Bartek, J. (2004). Cell-cycle checkpoints and cancer. *Nature*, 432(7015), 316–323. <http://doi.org/10.1038/nature03097>
- Krishnatreya, M., Nandy, P., Rahman, T., Dev, J., Das, A., Katak, A. C., & Das, A. K. (2015). Characteristics of Oral Tongue and Base of the Tongue Cancer : A Hospital Cancer Registry Based Analysis, 16, 1371–1374.
- Leemans, C. R., Braakhuis, B. J. M., & Brakenhoff, R. H. (2011). The molecular biology of head and neck cancer. *Nature Reviews. Cancer*, 11(1), 9–22. <http://doi.org/10.1038/nrc2982>
- Li, R., Koch, W. M., Fakhry, C., & Gourin, C. G. (2013). Distinct epidemiologic characteristics of oral tongue cancer patients. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*, 148(5), 792–6. <http://doi.org/10.1177/0194599813477992>
- Lombardo, E. M., Cunha, A. R. da, Carrard, V. C., & Bavaresco, C. S. (2014). Atrasos nos encaminhamentos de pacientes com câncer bucal : avaliação qualitativa da percepção dos cirurgiões-dentistas Delayed referrals of oral cancer patients : the perception of dental surgeons. *Ciência & Saúde Coletiva*, 19(4), 1223–1232. <http://doi.org/10.1590/1413-81232014194.00942013>
- Low, T. H., Hons, M., Gao, K., Elliott, M., & Clark, J. R. (2014). Tumor classification for early oral cancer : Re-evaluate the current TNM classification, 11, 1–6. <http://doi.org/10.1002/HED>
- Mantsopoulos, K., Psychogios, G., K??nz, J., Waldfahrer, F., Zenk, J., & Iro, H. (2014). Primary surgical therapy for locally limited oral tongue cancer. *BioMed Research International*, 2014. <http://doi.org/10.1155/2014/738716>
- Monroe, M. M., & Lai, S. Y. (2014). Sentinel Lymph Node Biopsy for Oral Cancer: Supporting Evidence and Recent Novel Developments. *Head And Neck Cancers*, 16(5), 385.
- Monteiro, L., Amaral, J., Vizcaino, J., & Lopes, C. (2014). A clinical-pathological and survival study of oral squamous cell carcinomas from a population of the north of Portugal, 19(2), 120–126. <http://doi.org/10.4317/medoral.19090>
- Monteiro, L. S., Antunes, L., Bento, M. J., & Warnakulasuriya, S. (2013). Incidence rates and trends of lip , oral and oro-pharyngeal cancers in Portugal, 345–351. <http://doi.org/10.1111/jop.12010>
- Monteiro, L. S., Warnakulasuriya, S., Cadilhe, S., Sousa, D., Trancoso, P. F., & Salazar,

- F. (2015). Oral cancer awareness and knowledge among residents in the Oporto city , Portugal, 1–10. <http://doi.org/10.1111/jicd.12158>
- Montero, P. H. (2015). Cancer of the Oral Cavity. *Surgical Oncology Clinics of NA*. <http://doi.org/10.1016/j.soc.2015.03.006>
- Moore, S. R., Johnson, N. W., Pierce, A. M., & Wilson, D. F. (2000). The epidemiology of tongue cancer : a review of global, 75–84.
- Nash, R., Hughes, J., Sandison, A., Stewart, S., Clarke, P., & Mace, A. (2015). Factors associated with delays in head and neck cancer treatment : case – control study, (March), 383–385. <http://doi.org/10.1017/S0022215115000687>
- Netter, F. H. (2011). *Atlas of Human Anatomy*. (Saunders, Ed.) (5^a). Philadelphia: Elsevier.
- Noguti, J., De Moura, C. F. G., De Jesus, G. P. P., Da Silva, V. H. P., Hossaka, T. A., Oshima, C. T. F., & Ribeiro, D. A. (2012). Metastasis from oral cancer: an overview. *Cancer Genomics & Proteomics*, 9(5), 329–35. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22990112>
- Noonan, B. (2014). Understanding the reasons why patients delay seeking treatment for oral cancer symptoms from a primary health care professional : An integrative literature review. *European Journal of Oncology Nursing*, 18(1), 118–124. <http://doi.org/10.1016/j.ejon.2013.07.005>
- Omar, E. (2015). Current concepts and future of noninvasive procedures for diagnosing oral squamous cell carcinoma - a systematic review. *Head & Face Medicine*, 11(1), 6. <http://doi.org/10.1186/s13005-015-0063-z>
- Ong, C. K., & Chong, V. F. H. (2006). Imaging of tongue carcinoma, 186–193. <http://doi.org/10.1102/1470-7330.2006.0029>
- Papageorge, M. B. (2007). Etiology of Oral Cancer in the Young Patient : Is Tongue Cancer Becoming the Other Cancer in Women ?, 19, 163–171. <http://doi.org/10.1016/j.coms.2007.01.004>
- Preis, M., Hadar, T., Soudry, E., Shpitzer, T., Strenov, Y., Hod, R., ... Feinmesser, R. (2012). Early tongue carcinoma: Analysis of failure. *Head & Neck*, 34(3), 418–421.
- Rao, S. V. K., Mejia, G., Roberts-Thomson, K., & Logan, R. (2013). Epidemiology of oral cancer in Asia in the past decade - An update (2000-2012). *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 14(10), 5567–5577. <http://doi.org/10.7314/APJCP.2013.14.10.5567>

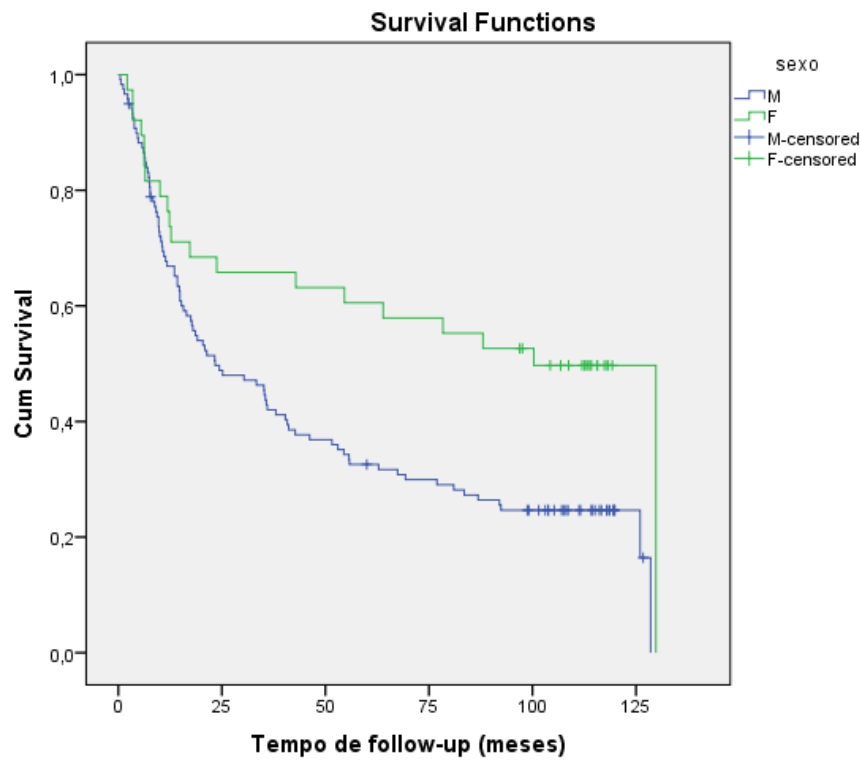
- Regezi, J., Sciubba, J., & Jordan, R. (2012). *Oral Pathology: Clinical-pathologic correlations*. (Elsevier, Ed.) *PhD Proposal* (6^a, Vol. 1). St. Louis: Saunders.
<http://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Rettig, E. M. (2015). Epidemiology of Head and Neck Cancer Head and neck cancer Tobacco Human papillomavirus Alcohol Epidemiology. *Surgical Oncology Clinics of NA*. <http://doi.org/10.1016/j.soc.2015.03.001>
- Rouvière, H., & Delmas, A. (2005). *Anatomía Humana Descriptiva, Topográfica y Funcional*. Barcelona, Espanha: E. Masson, Ed.
- Sagheb, K., Sagheb, K., Rahimi-Nedjat, R., Taylor, K., Al-Nawas, B., & Walter, C. (2015). Sentinel lymph node biopsy in T1/T2 squamous cell carcinomas of the tongue: A prospective study. *Oncology Letters*, 600–604.
<http://doi.org/10.3892/ol.2015.3933>
- Saleh, A., Kong, Y. H., Vengu, N., Badrudeen, H., Zain, R. B., & Cheong, S. C. (2014). Dentists' Perception of the Role they Play in Early Detection of Oral Cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15(1), 229–237.
- Scully, C., & Kirby, J. (2014). Statement on mouth cancer diagnosis and prevention, 216(1), 37–38. <http://doi.org/10.1038/sj.bdj.2013.1235>
- Sebastian, P., Babu, J. M., Prathibha, R., Hariharan, R., & Pillai, R. (2014). Anterior tongue cancer with no history of tobacco and alcohol use may be a distinct molecular and clinical entity, 593–599. <http://doi.org/10.1111/jop.12175>
- Seoane, J., & Novoa, P. A. (2015). Early oral cancer diagnosis : the Aarhus statement perspective . A systematic review & meta - analysis Early oral cancer diagnosis : the Aarhus statement perspective . A systematic review & meta - analysis, (1).
- Stefanuto, P., Doucet, J., & Robertson, C. (2014). Delays in treatment of oral cancer : a review of the current literature. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology*, 117(4), 424–429. <http://doi.org/10.1016/j.oooo.2013.12.407>
- Sutandyo, N., Ramli, R., Sari, L., & Soeis, D. S. (2014). Profile and survival of tongue cancer patients in “Dharmais” cancer hospital, Jakarta. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15(5), 1971–1975.
<http://doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.5.1971>
- Taghavi, N., & Yazdi, I. (2015). Prognostic Factors of Survival Rate in Oral Squamous Cell Carcinoma: Clinical, Histologic, Genetic and Molecular Concepts, 18(5), 314–319.
- Thake, M., & Kalantzis, A. (2013). Excision margins in squamous cell carcinoma of the

- tongue : A retrospective audit and review of the literature, 2013(March), 70–74.
- Theoret, M. R., Cohen, C. J., Nahvi, A. V, Ngo, L. T., Suri, K. B., Powell, D. J., ... Rosenberg, S. A. (2008). Relationship of p53 overexpression on cancers and recognition by anti-p53 T cell receptor-transduced T cells. *Human Gene Therapy*, 19(11), 1219–32. <http://doi.org/10.1089/hgt.2008.083>
- Thiagarajan, S., Nair, S., Nair, D., & Cruz, A. K. D. (2014). Predictors of Prognosis for Squamous Cell Carcinoma of Oral Tongue, (August 2013), 639–644. <http://doi.org/10.1002/jso.23583>
- Thompson, C. F., St. John, M. A., Lawson, G., Grogan, T., Elashoff, D., & Mendelsohn, A. H. (2013). Diagnostic value of sentinel lymph node biopsy in head and neck cancer: A meta-analysis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 270(7), 2115–2122. <http://doi.org/10.1007/s00405-012-2320-0>
- Tong, X., Shan, Z., & Tang, Z. (2014). The Impact of Clinical Prognostic Factors on the Survival of Patients With Oral Squamous Cell Carcinoma. *IJOMS*, 72(12), 2497.e1-2497.e10. <http://doi.org/10.1016/j.joms.2014.07.001>
- Toom, I. J. Den, Heuveling, D. A., Flach, G. B., Weert, S. van, Karagozoglu, K. H., Schie, A. van, ... Bree, R. de. (2015). Sentinel node biopsy for early-stage oral cavity cancer: the VU University MedicalCenter experience. *Head & Neck*, 37(4), 573–8.
- Waal, I. Van Der, Bree, R. De, Brakenhoff, R., & Coebergh, J. (2011). Early diagnosis in primary oral cancer : is it possible ?, 16(3), 1–6. <http://doi.org/10.4317/medoral.16.e300>

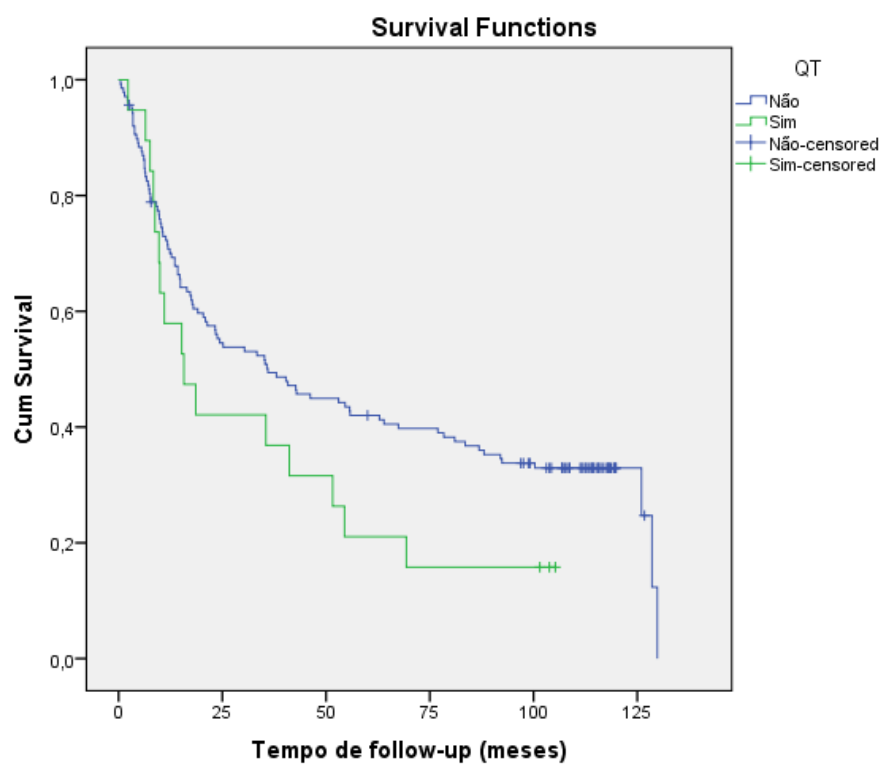
Anexos



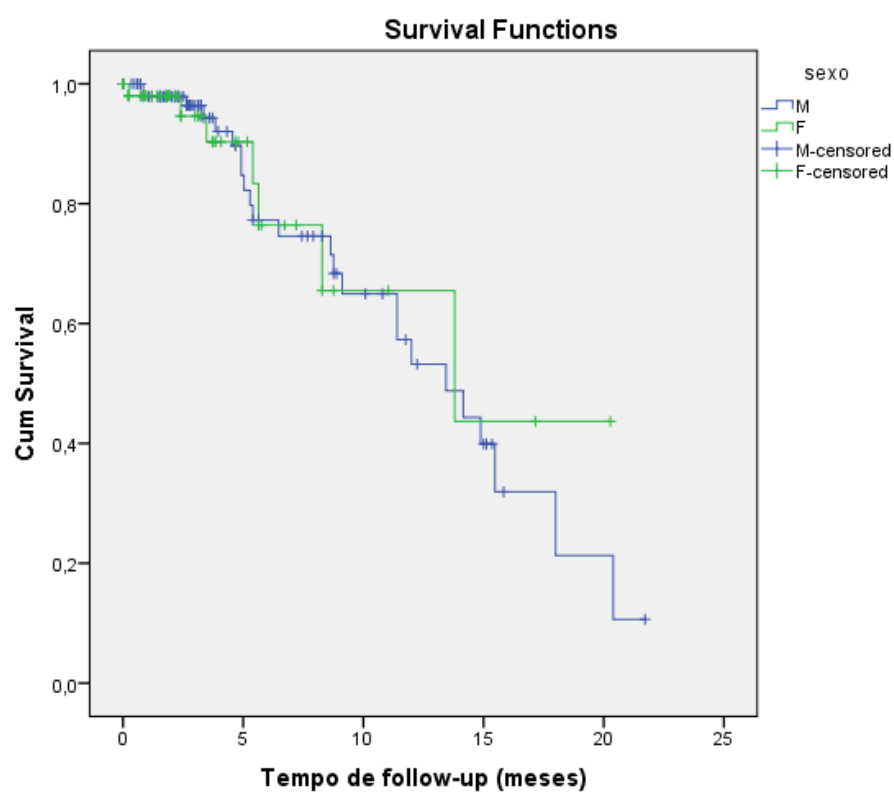
Anexo 1. Curva de sobrevivência em função da faixa etária (2004/2005) (Legenda: 1= 0-49 anos; 2= 50-64 anos; 3= ≥ 65 anos)



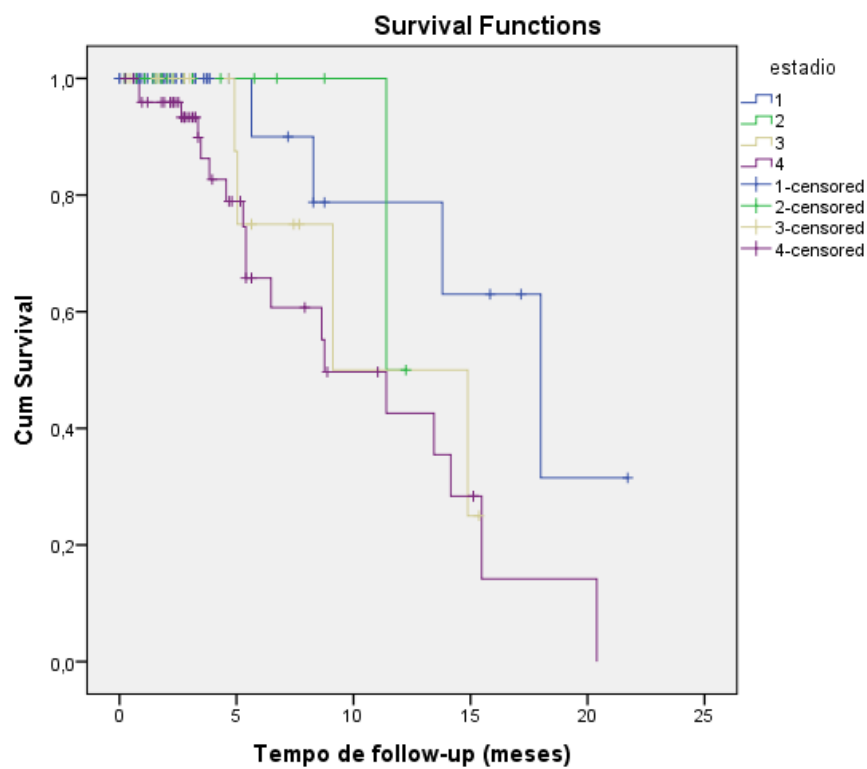
Anexo 2. Curva de sobrevivência em função do gênero (2004/2005)



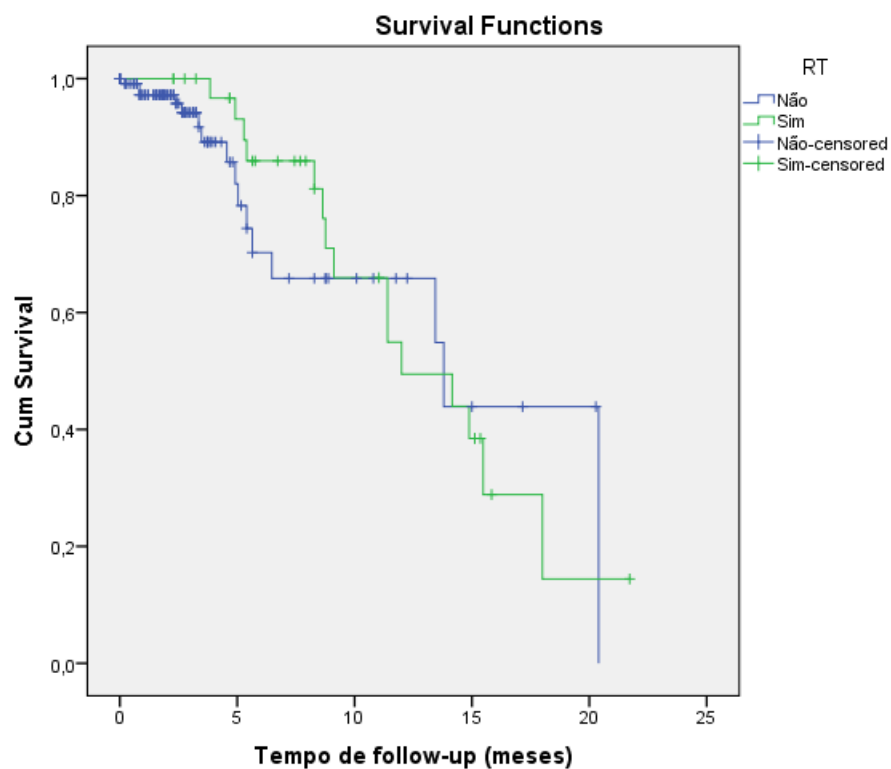
Anexo 3. Curva de sobrevivência em função da realização ou não de quimioterapia (2004/2005)



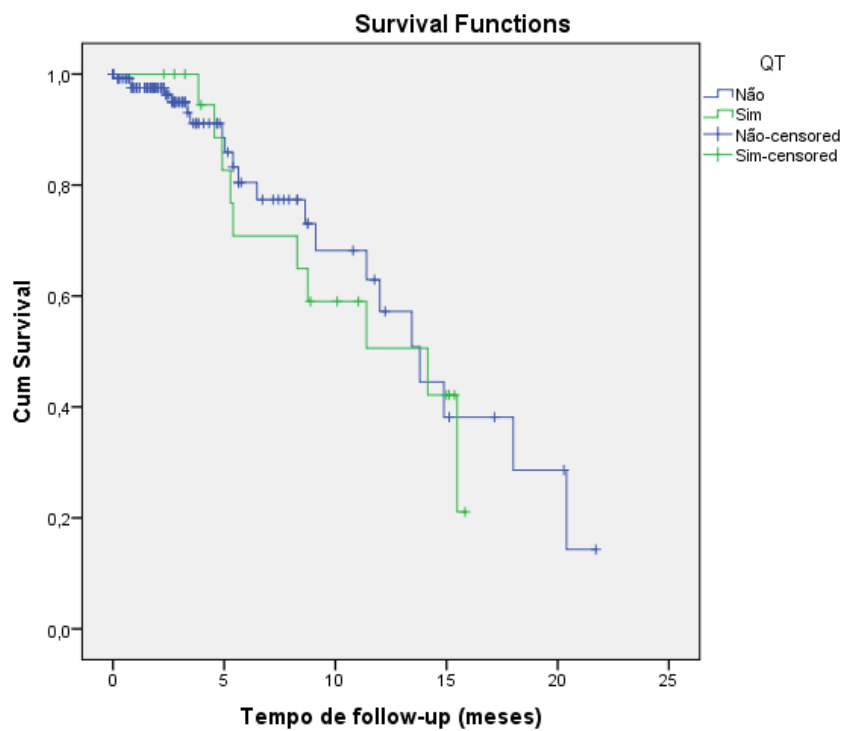
Anexo 4. Curva de sobrevivência em função do gênero (2014/2015)



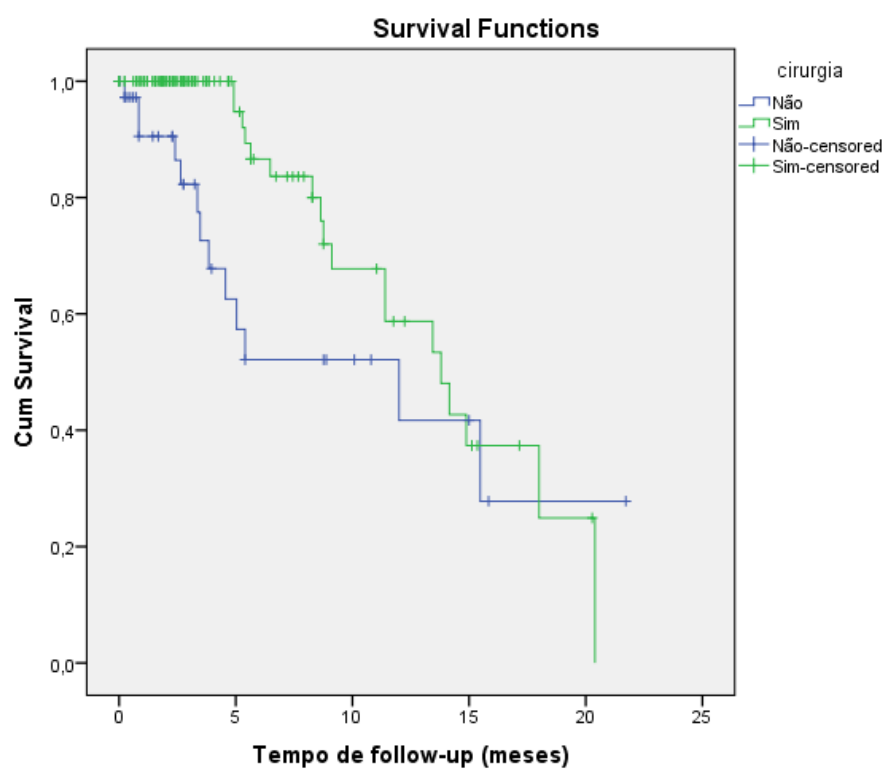
Anexo 5. Curva de sobrevivência em função do estadio tumoral (2014/2015)



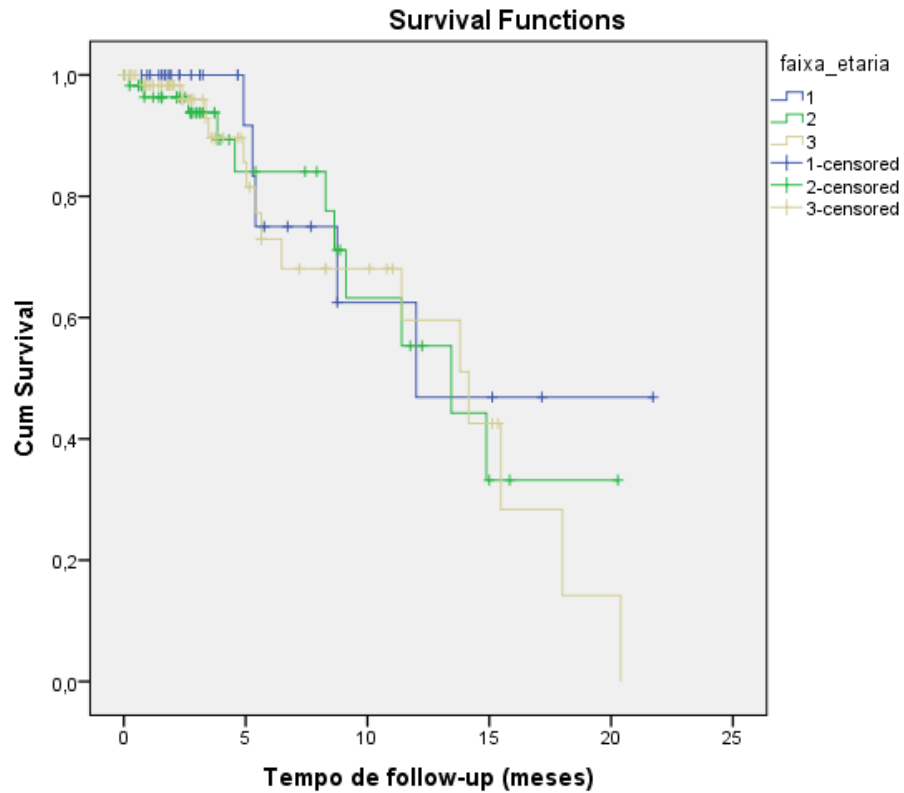
Anexo 6. Curva de sobrevivência em função da realização ou não de radioterapia (2014/2015)



Anexo 7. Curva de sobrevivência em função da realização ou não de quimioterapia (2014/2015)



Anexo 8. Curva de sobrevivência em função da realização ou não de cirurgia (2014/2015)



Anexo 9. Curva de sobrevivência em função da realização ou não da faixa etária (2014/2015) (Legenda: 1= 0-49 anos; 2= 50-64 anos; 3= ≥65 anos)

	<i>p-value</i> (2004/2005)	<i>p-value</i> (2014/2015)
Sexo	0,005	0,823
Quimioterapia	0,111	0,661
Estadio	<0,001	0,067
Radioterapia	<0,001	0,725
Cirurgia	<0,001	0,058
Faixa etária	0,670	0,178

Anexo 10. *p-value* das curvas de sobrevivência para as diferentes variáveis nos dois períodos analisados

161038



INSTITUTO PORTUGUÊS DE ONCOLOGIA DE LISBOA
FRANCISCO GENTIL, E.P.E.

Unidade de Investigação Clínica

NOTA DE SERVIÇO

De: Unidade de Investigação Clínica

Data: 14/03/2016

Para: Dr. João Oliveira
Vogal do Conselho de Administração

N.º : 40/2016

ASSUNTO: Projecto de Investigação intitulado "NEOPLASIAS MALIGNAS DA LÍNGUA: CARACTERIZAÇÃO E A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE NA MEDICINA DENTÁRIA" – UIC/1026. Investigador principal: Dr. André Rodeia – Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço.

Obtidos os pareceres favoráveis necessários (Comissão de Ética e Conselho de Investigação), junto envio para autorização final o estudo mencionado em epígrafe.

Com os melhores cumprimentos,

Conceição Costa
Unidade de Investigação Clínica

JOÃO OLIVEIRA
Vogal do Conselho de Administração

Comissão de Ética



Proc. Interno nº 497

Ex.mo Senhor

André Filipe Nogueira R. G Rodeia

Monte de Caparica, 27 de abril de 2016.

Ex.mo Senhor,

Venho comunicar-lhe que o Pedido de Parecer que submeteu à apreciação da Comissão de Ética da Egas Moniz, com o tema denominado "Neoplasias Malignas da Língua: caracterização e a importância do diagnóstico precoce na medicina dentária", aprovado por unanimidade.

Com os melhores cumprimentos,

A Presidente da Comissão de Ética da Egas Moniz

Prof.ª Doutora Maria Fernanda de Mesquita

EGAS MONIZ – COOPERATIVA DE ENSINO SUPERIOR, CRL
Campus Universitário – Quinta da Granja – Monte de Caparica
2829-511 Caparica

Anexo 12. Autorização final da comissão de ética do ISCSEM